

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Der Einfluss von Bupivacain und Adjuvantien auf die Mikrozirkulation von peripheren Nerven

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin.

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Stefan Müller aus Weinheim

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 30.05.2018.
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: PD Dr. Thomas Wiesmann

1. Korreferent: Prof. Dr. Eberhard Weihe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Anatomie und Histologie	3
1.2.1	Anatomie des Plexus brachialis	3
1.2.2	Histologie des peripheren Nervs	4
1.3	Physiologie der Nervenleitung	9
1.3.1	Ruhemembranpotential	9
1.3.2	Aktionspotential	9
1.3.3	Erregungsleitung	10
1.4	Pharmakologie und Einfluss auf die Mikrozirkulation	11
1.4.1	Lokalanästhetika	11
1.4.2	Adjuvantien	14
1.5	Nervenschaden nach peripherer Regionalanästhesie	21
1.5.1	Überblick	21
1.5.2	Chirurgische und patientenspezifische Faktoren	22
1.5.3	Mechanische Nervenschädigung	23
1.5.4	Neurotoxizität der Lokalanästhetika	24
1.5.5	Ischämischer Nervenschaden	24
1.6	Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation	27
1.6.1	Wasserstoff-Clearance-Technik	27
1.6.2	Radioaktiv markierte Mikrosphären	27
1.6.3	Videomikroskopische Techniken	29
1.6.4	Messung des lokalen Sauerstoffpartialdrucks	30
1.6.5	Laser-Doppler-Flowmetrie	30
1.6.6	Spektrophotometrie	34
1.6.7	Kombination von Laser-Doppler-Flowmetrie und Spektrophotometrie	36
1.7	Fragestellung	39
2	Material und Methoden	40
2.1	Vorbereitung der Versuchstiere	40
2.2	Prämedikation und Allgemeinanästhesie	41
2.3	Herstellung der Versuchslösungen	45
2.4	Darstellung des Plexus brachialis	46
2.5	Versuchsaufbau	47

2.6	Aufzeichnung der Daten	48
2.7	Statistische Auswertung	50
2.7.1	Stichprobenumfang	50
2.7.2	Ausschlusskriterien	50
2.7.3	Statistische Verfahren	50
3	Ergebnisse	52
3.1	Anzahl der Versuchstiere und durchgeführten Messungen	52
3.2	Vitalparameter	53
3.3	Nervaler Blutfluss	55
3.4	Hämoglobin-Sauerstoffsättigung	58
3.5	Relative Hämoglobinmenge	61
4	Diskussion	63
4.1	Bupivacain	63
4.2	Adrenalin	66
4.3	Clonidin	69
4.4	Relative Hämoglobinmenge	70
4.5	Einfluss der Vitalparameter auf die nervale Mikrozirkulation	71
4.6	Limitationen	72
4.7	Ausblick	74
5	Zusammenfassung	77
5.1	Zusammenfassung auf Deutsch	77
5.1.1	Einleitung	77
5.1.2	Material und Methoden	77
5.1.3	Ergebnisse	78
5.1.4	Schlussfolgerung	78
5.2	Summary	79
5.2.1	Background	79
5.2.2	Methods	79
5.2.3	Results	79
5.2.4	Conclusion	80
6	Literatur	81
7	Tabellenverzeichnis	97

8	Abbildungsverzeichnis	98
9	Abkürzungsverzeichnis	99
10	Verzeichnis der akademischen Lehrer	101
11	Danksagung	102
12	Ehrenwörtliche Erklärung	103

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Geschichte der Regionalanästhesie beginnt mit der Beobachtung südamerikanischer Ureinwohner, die beim Kauen der Blätter des Cocabaumes eine periorale Taubheit verspürten.[7] Kokain in Reinform darzustellen, gelang erstmals Albert Niemann im Jahr 1860.[7] Carl Koller setzte es 1884 nach einem Hinweis von Sigmund Freud für Operationen am Auge ein und bereitete damit den Weg für die Lokalanästhesie nicht nur in der Augenheilkunde.[7, 27, 125] Mit einer infiltrativen Anästhesie des Plexus brachialis erfolgte Ende des 19. Jahrhunderts die erste Betäubung einer ganzen Körperregion.[7, 27] Die hochdosierte Gabe des Kokains forderte in den ersten Jahren zahlreiche Todesopfer, bis Carl Ludwig Schleich und Paul Reclus für eine deutliche Dosisreduktion eintraten.[7] Heinrich Braun setzte dem Kokain erstmals Adrenalin als Adjuvans zu, um dessen systemische Toxizität zu reduzieren.[7] Das 1904 von Alfred Einhorn synthetisierte Procain war weniger toxisch als Kokain, jedoch wirkte es nur kurz und war folglich nur wenig geeignet für operative Eingriffe.[7] Die Beobachtung Brauns, dass Adrenalin sowohl die Wirkdauer des Lokalanästhetikums verlängert als auch dessen Wirkung verstärkt, verhalf dem Procain, für viele Jahre das Lokalanästhetikum der ersten Wahl zu sein.[7] Mit Lidocain wurde 1943 das erste klinisch angewendete Amid-Lokalanästhetikum von Nils Lofgren hergestellt.[27] Lofgren war es auch, der als erster die chemische Struktur der Lokalanästhetika beschrieb.[27] 1963 wurde Bupivacain als erstes langwirksames Lokalanästhetikum eingeführt.[41, 42, 125] Neuere langwirksame Lokalanästhetika sind Ropivacain und Levobupivacain. Diese Wirkstoffe liegen nicht wie die anderen Lokalanästhetika als racemisches Gemisch vor, sondern sind reine S-Enantiomere.[27]

Die Regionalanästhesie ist in den letzten Jahren klinisch relevanter geworden.[9] Dies ist nicht nur neuen Medikamenten und Materialien, sondern auch dem gegenwärtigen Wissen über die Vorteile dieses Verfahrens zu verdanken.[9] So werden beispielsweise in Frankreich etwa 20 % aller Anästhesien als Regionalanästhesie durchgeführt.[10] Eine Umfrage an 600 deutschen Kliniken ergab, dass in 42,5 % der Anästhesieabteilungen der Anteil an Eingriffen in Regionalanästhesie zwischen 10 % und 25 % liegt.[42] In etwa einem Drittel der Krankenhäuser werden 25–50 % aller Eingriffe in Regionalanästhesie durchgeführt.[42] Bei 6 % der Kliniken beträgt dieser Anteil sogar mehr als 50 %.[42]

Die Vorteile der Regionalanästhesie insgesamt (periphere und rückenmarksnahe Verfahren) zeigen sich sowohl in niedrigerer Morbidität und Mortalität als auch in reduzierten Kosten und einem besseren Outcome für die Patienten.[42] Insbesondere sind periphere Leitungsanästhesien in den vergangenen Dekaden wichtiger geworden.[3] Dies

lässt sich zurückführen auf bessere Materialien, auf neue Techniken, wie beispielsweise ultraschallgestützte Punktionsverfahren, und auf Berichte schwerwiegender Komplikationen bei rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren.[3] Ebenfalls unterstreicht die stetig steigende Zahl von Patienten mit oralen Antikoagulantien in der Dauermedikation die Bedeutung der peripheren Nervenblockaden, da diese – im Gegensatz zu rückenmarksnahen Verfahren – unter pharmakologisch eingeschränkter Gerinnungsfunktion durchgeführt werden können.[50, 54]

Da die Zahl der durchgeführten peripheren Nervenblockaden jährlich ansteigt, werden die Komplikationen dieser Verfahren absolut zunehmen.[9] Eine dieser Komplikationen ist der Nervenschaden, der verschiedene anästhesieabhängige und -unabhängige Ursachen haben kann.[9, 137] Nervenschädigungen treten bei peripheren Regionalanästhesieverfahren insgesamt sehr selten auf, können jedoch weitreichende Folgen haben.[16, 85, 97] In der Regionalanästhesie finden regelmäßig Adjuvanzen Anwendung.[31, 97] Zu den am häufigsten eingesetzten Adjuvanzen gehören Adrenalin und Clonidin.[16, 144] Es ist bekannt, dass sowohl Lokalanästhetika selbst als auch Adrenalin und Clonidin die lokale Mikrozirkulation beeinflussen können.[97] Eine Nervenschädigung aufgrund einer reduzierten Perfusion muss in Erwägung gezogen werden, da die Funktion des Nerven von seiner Blutversorgung abhängt.[86, 97] Die Hintergründe des ischämischen Nervenschadens durch Lokalanästhetika und die Adjuvanzen Adrenalin und Clonidin sollen in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden.

1.2 Anatomie und Histologie

Das periphere Nervensystem besteht aus 31–32 Spinalnervenpaaren und 12 Hirnnervenpaaren, wobei die Hirnnervenpaare I und II keine peripheren Nerven im eigentlichen Sinne sind.[26] Die Hirnnerven versorgen den Kopf-Hals-Bereich sowie die thorakalen und abdominellen Organe bis zum Cannon-Böhm-Punkt über die Fasern des Nervus vagus.[26] Die Spinalnervenpaare aus dem zervikalen, thorakalen, lumbalen, sakralen und kokzygealen Rückenmark innervieren hauptsächlich den Rumpf und die Extremitäten.[26] Der segmentale Aufbau der Spinalnerven ist vor allem thorakal erkennbar, wohingegen diese Ordnung im Bereich der Extremitäten aufgehoben ist.[26] Dort bilden sich Nervenplexus, die aus den Rami anteriores der Nervi spinales bestehen.[97]

1.2.1 Anatomie des Plexus brachialis

Beim Menschen bilden die Rami anteriores aus den Rückenmarksegmenten C5 bis C8 und Th1 mit variablen Anteilen aus den Segmenten C4 und Th2 den Plexus brachialis.[97] Die Nerven des Armgeflechts versorgen die obere Extremität sensibel, motorisch und vegetativ.[61]

Die Rami anteriores ziehen zusammen mit der Arteria subclavia durch die Skalenuslücke zwischen Musculus scalenus anterior und Musculus scalenus medius und lagern sich zunächst zu drei Primärsträngen aneinander.[97] Diese Primärstränge verlaufen als Trunci superior, medius und inferior lateral der Skalenuslücke bis oberhalb der Klavikula. Der Truncus superior erhält Nervenfasern aus den Segmenten C5 und C6.[97] Der Truncus medius hingegen führt Fasern aus dem Segment C7 und der Truncus inferior besteht aus Fasern der Segmente C8 und Th1.[97] Im weiteren Verlauf lagern sich die Trunci zu Divisiones zusammen, um schließlich Fasciculi auszubilden. Der Fasciculus lateralis geht aus den Trunci superior und medius hervor. Der Fasciculus medialis entsteht aus dem Truncus inferior. Der Fasciculus posterior enthält Fasern aus allen drei Trunci.[61, 97]

Der Plexus brachialis lässt sich in eine Pars supraclavicularis und eine Pars infraclavicularis gliedern.[61] Aus der Pars supraclavicularis (aus den Nervi spinales oder den Trunci) zweigen Nervenäste ab, die Teile der Rücken- und Schultermuskulatur innervieren.[26] Weitere kleine Äste gehen von der Pars infraclavicularis (aus den Fasciculi) zur Versorgung von Rücken, Schulter und Arm ab.[26] Die langen Äste des Plexus brachialis ziehen als Nervi medianus, musculocutaneus, ulnaris, axillaris, radialis, cutaneus brachii medialis und cutaneus antebrachii medialis nach distal zur Versorgung von Arm und Hand.[61, 107]

Abweichend von dieser Darstellung werden bis zu sieben verschiedene anatomische Hauptvarianten des Armnervengeflechts beim Menschen beschrieben. Keine dieser Varianten besitzt einen Anteil von mehr als 57 %.[97] Orebaugh und Williams geben an, dass es 29 bzw. 38 verschiedene Formen des Plexus brachialis gibt.[107] Eine Untersuchung an 200 Feten nach Abort zeigte, dass in 53,5 % eine abweichende Anatomie vorliegt.[61] 61 % der Menschen weisen eine Rechts-links-Asymmetrie des Plexus brachialis auf.[97]

Aufbau des Plexus brachialis beim Schwein

Der Plexus brachialis des Schweins unterscheidet sich makroskopisch kaum von dem des Menschen. Ähnlich wie beim Menschen wird der Plexus brachialis des Schweins aus den Rami anteriores der Rückenmarksegmente C5 bis C8 und Th1 gebildet. Eine regelmäßige Beteiligung der Segmente C4 und Th2 wird nicht beschrieben.[102, 119] Beim Schwein formieren sich nach Vereinigung der Rami anteriores drei Nervenkonvolute, die jeweils mehrere locker aneinandergefügte Nerven enthalten.[119] So umfasst der Fasciculus cranialis die Nervi suprascapularis und subscapularis. Der Fasciculus caudalis medialis schließt die Nervi medianus sowie ulnaris ein. Der Fasciculus caudalis lateralis beinhaltet die Nervi radialis und axillaris.[119] Der Nervus musculocutaneus fügt sich im weiteren Verlauf an den Nervus medianus an (Tabelle 1, Abbildung 1).[102, 119] Weitere Unterschiede in der Anatomie des Plexus brachialis des Schweins und des Menschen zeigen sich in der genauen Segmentzuordnung der einzelnen Nerven.[119] Eine Einteilung des Plexus brachialis in eine Pars supraclavicularis und eine Pars infraclavicularis kann nicht vorgenommen werden, da das Schwein keine Klavikula besitzt.[119] Aufgrund ähnlicher Größenverhältnisse kann eine anatomische Vergleichbarkeit von Schwein und Mensch angenommen werden.[137] Dies macht es zu einem geeigneten Tiermodell für Untersuchungen an peripheren Nerven.[128]

1.2.2 Histologie des peripheren Nervs

Die Axone des peripheren Nervensystems werden von einem bindegewebigen Gerüst umgeben (Tabelle 2). Diese Hüllstrukturen dienen dem mechanischen Schutz und bilden ein sensibel reguliertes Kompartiment, das für die Funktion des Nervs von entscheidender Bedeutung ist.[35, 93, 145, 148] Eine Nervenfasern besteht aus einem Axon und seiner Gliascheide aus Schwann-Zellen.[35] Mehrere Nervenfasern werden von einer Basallamina und Bindegewebe umgeben, was gemeinsam als Endoneurium bezeichnet wird.[145] In dem lockeren kollagenen Gerüst des Endoneuriums befinden sich sowohl zelluläre Komponenten als auch extrazelluläre Matrix sowie ein Kapillarnetz zur Ver-

Rückenmarksegment	Faszikel	Nerven
C5 bis C7	Fasciculus cranialis	Nervus suprascapularis Nervus subscapularis
C6 bis C8, Th1	Fasciculus caudalis medialis	Nervus medianus Nervus ulnaris
C6 bis C8, Th1	Fasciculus caudalis lateralis	Nervus axillaris Nervus radialis
C5 bis C7		Nervus musculocutaneus

Tabelle 1 – Aufbau des Plexus brachialis beim Schwein. Der Plexus brachialis wird beim Schwein aus den Rami anteriores der Rückenmarksegmente C5 bis C8 und Th1 gebildet.[102, 119] Nach dem Zusammenschluss der Rami anteriores formieren sich drei größere Faszikel, die jeweils mehrere Nerven enthalten.[119] Der N. musculocutaneus lagert sich im weiteren Verlauf an den N. medianus an.[102, 119]

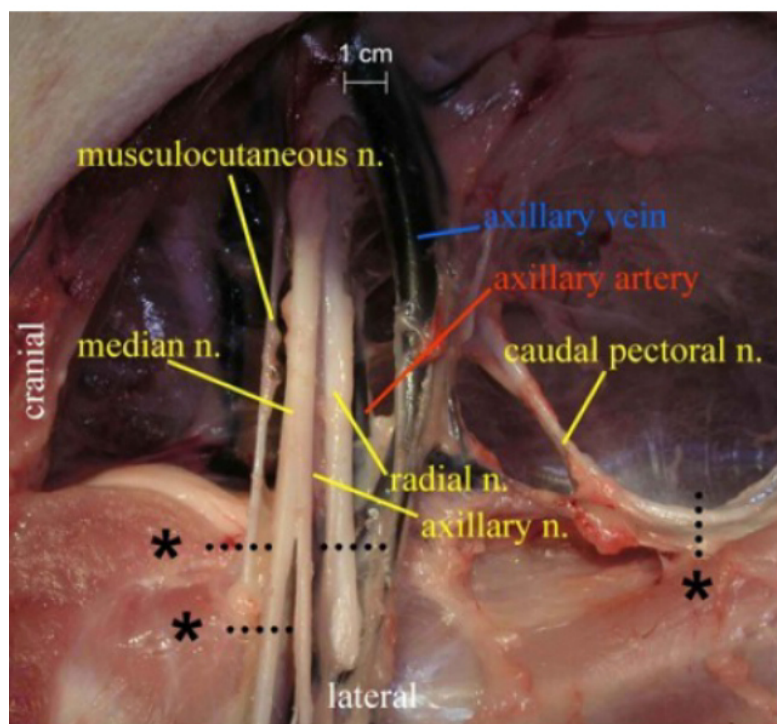


Abbildung 1 – Plexus brachialis des Schweins. Es wurde der linke Plexus brachialis von ventral präpariert. Aus Steinfeldt et al., 2010.[139]

Bindegewebshülle	Funktion
Endoneurium	Umhüllt mehrere Nervenfasern [145]
Perineurium	Fasst mehrere Fasern zu Nervenbündeln zusammen [35]
Epineurium	Fasst Nervenbündel zu einem Nervenstamm zusammen [145]

Tabelle 2 – Bindegewebshüllen des peripheren Nervs. Die Axone eines peripheren Nervs werden von bindegewebigen Hüllstrukturen umgeben – dem Epineurium, dem Perineurium und dem Endoneurium.[35]

sorgung der Nervenfasern.[35, 95] Das Endothel der endoneuralen Gefäße, dessen Zellen über „Tight junctions“ miteinander verbunden sind, ist an der Ausbildung der Blut-Nerv-Schranke beteiligt.[93, 112, 145] Die Strukturen im Endoneurium sind von Flüssigkeit umgeben.[35] Der endoneurale Flüssigkeitsdruck liegt etwas höher als der im umliegenden Gewebe. Es wird vermutet, dass dieser Druckgradient ein Eindringen von toxischen Substanzen in das Endoneurium verhindert.[35] Ein Nervenfaserbündel (Faszikel) besteht aus mehreren Nervenfasern und wird vom Perineurium, das aus epithelähnlichen Zellen und elastischem sowie straffem Bindegewebe besteht, umgeben.[12, 35] Die Perineuralzellen liegen in mehreren Schichten um die Nervenfasern und werden von fibrösem Bindegewebe umhüllt.[35] Die innerste Zellschicht ist über „Tight junctions“ miteinander verbunden.[145] Das Perineurium bildet zusammen mit dem endoneuralen Endothel die Blut-Nerv-Schranke aus.[93] Diese Schranke stellt eine metabolisch aktive Diffusionsbarriere dar und ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase und des Flüssigkeitsdrucks im Endoneurium verantwortlich.[35, 112] Insbesondere werden große, hydrophile Stoffe abgehalten oder aktiv aus dem endoneuralen Milieu entfernt.[145] Auch sorgt die Blut-Nerv-Schranke für die Regulation eines beständigen Ionenmilieus im Endoneurium, um eine Beeinträchtigung der Reizweiterleitung, die empfindlich von einer konstanten Ionenkonzentration abhängt, zu verhindern.[148] Mehrere Nervenfaserbündel werden durch das Epineurium, einer äußeren Bindegewebsscheide, zu einem Nervenstamm zusammengefasst.[145] Das Epineurium enthält neben den Nervenbündeln Fibroblasten, Kollagene vom Typ I und II sowie Fettgewebe (Abbildung 2).[35]

Axone des peripheren Nervensystems können myelinisiert bzw. nicht-myelinisiert sein.[35] Bei myelinisierten Nervenfasern wird ein einzelnes Axon von aufeinanderfolgenden Schwann-Zellen in mehreren Membranzuwicklungen umgeben.[35] Der Bereich zwischen zwei Schwann-Zellen ist nicht myelinisiert und wird Ranvier-Schnürring genannt.[35] Der Abschnitt zwischen den Ranvier-Schnürringen wird als Internodium bezeichnet.[35] Die funktionelle Bedeutung dieses Aufbaus ergibt sich aus der Vergrößerung der Leitungsgeschwindigkeit durch eine sogenannte saltatorische Erregungs-

weiterleitung.[124, 145] Mehrere nicht-myelinisierte Nervenfasern werden von nicht-myelinisierenden Schwann-Zellen umgeben.[145] Die Aufgabe dieser Schwann-Zellen beschränkt sich hierbei auf den Schutz und die Ernährung der Axone.[124] Axone mit einem Durchmesser größer als $1,5\text{ }\mu\text{m}$ sind in der Regel myelinisiert, wohingegen nicht-myelinisierte Axone kleinere Durchmesser aufweisen ($0,15\text{--}2\text{ }\mu\text{m}$).[35]

Der histologische Aufbau des peripheren Nervs mit Endo-, Peri- und Epineurium ist beim Schwein ebenfalls beschrieben und mit dem des Menschen vergleichbar.[84] Zilic et al. stellen in ihrer Untersuchung Ähnlichkeiten auf histologischer und biochemischer Ebene zwischen peripheren Nerven von Schweinen und Menschen fest.[159]

Blutversorgung und Mikrozirkulation

Gefäßäste aus naheliegenden Blutgefäßen treten segmental in das Epineurium ein und verlaufen hier longitudinal als fenestrierte Arteriolen und Venolen.[35, 145, 148] Über transversale Anastomosierungen durch das Perineurium hindurch finden die epineuralen Gefäße Anschluss an das Kapillarnetz im Endoneurium.[145] Die endoneuralen Kapillaren versorgen die Nervenfasern mit Nährstoffen.[11, 95, 96] Der Kapillardurchmesser beträgt $3\text{--}6\text{ }\mu\text{m}$ und ist somit größer als zum Beispiel der von Kapillaren im Skelettmuskel.[93] Eine Drainage erfolgt über postkapilläre Venolen, die mit den epineuralen Gefäßen in Verbindung stehen.[148] Es bestehen ausgedehnte Verbindungen zwischen allen Ebenen der nervalen Blutversorgung.[28]

In der Literatur werden die Bezeichnungen extrinsisches bzw. intrinsisches Gefäßsystem unterschiedlich verwendet. In der vorliegenden Arbeit wird die Nomenklatur angewendet, die üblicherweise in der Forschung zum nervalen Blutfluss genutzt wird. So beinhaltet das extrinsische Gefäßsystem die Gefäße im epineuralen Bindegewebe und das intrinsische System die Kapillaren im Endoneurium (Tabelle 3).[11, 62, 95, 96, 97] Demgegenüber steht eine andere Definition, die alle Gefäße in Epi-, Peri- und Endoneurium unter dem Begriff des intrinsischen Systems zusammenfasst und die Gefäße außerhalb des Epineuriums als extrinsisches System bezeichnet.[82, 93] Diese Klassifikation wird hier nicht verwendet.

Die größeren Gefäße im Epineurium – das extrinsische Gefäßsystem – werden innerviert von autonomen, sympathischen Nervenfasern und zeigen sich empfindlich für adrenerge Stimuli.[11, 18, 95, 96] Bei den Kapillaren im Endoneurium – dem intrinsischen Gefäßsystem – ist dies nicht bekannt.[96] Rundquist et al. konnten zeigen, dass sich der nervale Blutfluss um 50 % verringert, wenn das Epineurium entfernt wird.[126] Dies verdeutlicht die Relevanz des extrinsischen Gefäßsystems für die nervale Perfusion.

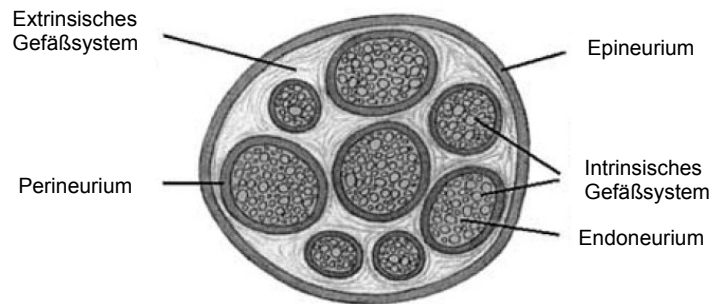


Abbildung 2 – Histologischer Aufbau und Blutversorgung des peripheren Nervs. Die Axone eines peripheren Nervs werden von bindegewebigen Hüllstrukturen umgeben – dem Epineurium, dem Perineurium und dem Endoneurium.[35] Die Blutgefäße zur Versorgung des peripheren Nervs können in ein extrinsisches und ein intrinsisches Gefäßsystem eingeteilt werden.[97] Aus Neal, 2003 (modifiziert).[96]

Extrinsisches System	Intrinsisches System
Gefäßplexus im Epineurium [148]	Kapillarbett im Endoneurium [145]
Empfindlich für adrenerge Stimuli [11]	Keine Reaktion auf adrenerge Stimuli [96]

Tabelle 3 – Nervale Blutversorgung. Bei der Blutversorgung des peripheren Nervs kann ein extrinsisches von einem intrinsischen Gefäßsystem unterschieden werden.[95] Beide Systeme sind über ausgedehnte Anastomosen miteinander verbunden.[145]

1.3 Physiologie der Nervenleitung

1.3.1 Ruhemembranpotential

Als Membranpotential wird die Spannung bezeichnet, die sich über einer Zellmembran ableiten lässt. Das Ruhemembranpotential ist die Spannung, die über der Membran von Nervenzellen im Ruhezustand gemessen werden kann.[27] Es beträgt je nach Nervenzelltyp -55 mV bis -100 mV . [27, 145]

Nervenzellen besitzen in ihren Zellmembranen $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$. [27] Diese primär-aktiven Membrantransportproteine pumpen Adenosintriphosphat (ATP)-abhängig Na^+ -Ionen aus der Zelle heraus und K^+ -Ionen in die Zelle hinein. [27] Daraus ergibt sich eine hohe extrazelluläre Na^+ -Konzentration (ca. 145 mmol/l) und eine hohe intrazelluläre K^+ -Konzentration (ca. 120 mmol/l). [67] Weiterhin herrscht über der Zellmembran eine hohe Ruheleitfähigkeit für K^+ -Ionen. [27] Die Ruheleitfähigkeit für Na^+ -Ionen hingegen ist nur sehr gering. [67]

Aufgrund des Konzentrationsgradienten für K^+ -Ionen von innen nach außen kommt es zu einem K^+ -Auswärtsstrom solange, bis die chemische Diffusionskraft genauso groß ist wie die elektrostatische Anziehung, die durch Verlust positiver Ladung auf K^+ -Ionen nach intrazellulär wirkt. [27] Die Spannung, bei der es zu keinem Netto-Strom mehr kommt, wird Gleichgewichtspotential E_{Ion} genannt und lässt sich für jedes Ion mit der Nernst-Gleichung berechnen. [67] So gilt für das Gleichgewichtspotential E_{Ion} eines Ions mit der Wertigkeit z und den intra- bzw. extrazellulären Konzentrationen c_i und c_e bei Körpertemperatur:

$$E_{Ion} = -\frac{61}{z} \log \left(\frac{c_i}{c_e} \right) [mV]$$

Für K^+ ergibt sich ein Gleichgewichtspotential E_{K^+} von etwa -90 mV und für Na^+ ein E_{Na^+} von etwa 60 mV . [67] Jedes Ion ist bestrebt, sein Gleichgewichtspotential herzustellen. Da es für K^+ -Ionen eine hohe Leitfähigkeit gibt, liegt das Ruhemembranpotential der Nervenzelle in der Nähe des Gleichgewichtspotentials von K^+ . Andere Anionen und Kationen, wie Proteine, andere Ionen oder Hydrogenkarbonat, spielen für die Ausbildung des Ruhemembran- und des Aktionspotentials eine eher untergeordnete Rolle und werden deshalb zum besseren Verständnis in dieser Darstellung nicht berücksichtigt.

1.3.2 Aktionspotential

Bei einer Depolarisation über einen bestimmten Schwellenwert (ca. -50 mV) hinaus öffnen sich spannungsgesteuerte Na^+ -Kanäle und erhöhen damit die Na^+ -Leitfähigkeit. [27,

145] Es kommt zu einem schnellen Na^+ -Einstrom, der das Membranpotential auf Werte bis zu +40 mV verschiebt.[67] Nach etwa 1–2 ms inaktivieren die spannungsgesteuerten Na^+ -Kanäle.[67] Verzögernd öffnende spannungsgesteuerte K^+ -Kanäle sorgen nun für einen K^+ -Auswärtsstrom, der das Membranpotential repolarisiert.[145] Dieser immer gleiche Ablauf wird Aktionspotential genannt und dient der Erregungsleitung entlang des Axons einer Nervenzelle.

Die Inaktivierung der Na^+ -Kanäle ist der Grund für eine Refraktärphase, in der kein weiteres Aktionspotential ausgelöst werden kann.[145] Diese dauert solange an, bis sich ausreichend viele spannungsgesteuerte Na^+ -Kanäle in einem geschlossen-aktiven Zustand befinden.[67]

1.3.3 Erregungsleitung

Postsynaptische Potentiale werden über die Oberfläche der Nervenzellkörper elektrotonisch fortgeleitet.[67] Da dies nur über kurze Entfernungen möglich ist, erfolgt die Erregungsweiterleitung über das Axon mithilfe von Aktionspotentialen. Die Amplitude der postsynaptischen Potentiale wird hierzu am Axonhügel in eine bestimmte Frequenz von Aktionspotentialen transformiert.[67]

Zur schnelleren Reizweiterleitung sind einige Axone von Schwann-Zellen umgeben. Bei diesen myelinisierten Nervenfasern erfolgt eine saltatorische Erregungsleitung.[145] Nur an der Membran im Bereich der Ranvier-Schnürringe werden Aktionspotentiale ausgebildet, da hier besonders viele spannungsgesteuerte Na^+ -Kanäle vorhanden und die Internodien elektrisch isoliert sind.[67] Zwischen zwei Ranvier-Schnürringen kann die schnellere elektrotonische Reizleitung erfolgen.

1.4 Pharmakologie und Einfluss auf die Mikrozirkulation

1.4.1 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika bilden eine Medikamentengruppe mit ähnlicher chemischer Struktur. Sie werden zur intra- und postoperativen Analgesie und Anästhesie eingesetzt. Lokalanästhetika unterbrechen die Erregungsweiterleitung an Nervenendigungen, peripheren Nerven und Spinalwurzeln.[7, 27, 41]

Lokalanästhetika weisen eine lipophile und eine hydrophile Gruppe auf. Beide Teile sind entweder über eine Ester- oder eine Amidbindung miteinander verbunden. Hieraus lässt sich die Einteilung in Ester- und Amid-Lokalanästhetika ableiten.[27] Der lipophile Abschnitt besteht aus einer apolaren Ringstruktur (meist aromatisch). Das hydrophile Ende zeigt in der Regel ein tertiäres Amin, das nicht oder einfach positiv geladen sein kann.[41] Das Verhältnis von protonisierter zu basischer Form hängt im physiologischen Milieu nur vom pK_a -Wert des jeweiligen Lokalanästhetikums ab und lässt sich mit der Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschreiben:[7, 41]

$$pH = pK_a - \log \frac{c(Kation)}{c(Base)}$$

$c(Kation)$ und $c(Base)$ sind die Konzentrationen der protonisierten bzw. der basischen Form. Der pK_a -Wert der Lokalanästhetika liegt zwischen 7,6 und 9,1.[27] Nur die ungeladene, lipophile Form kann durch die ebenfalls lipophile Axonmembran in das Zytoplasma diffundieren. Dort bindet das geladene, hydrophile Molekül von intrazellulär reversibel an den spannungsgesteuerten Na^+ -Kanal und blockiert den schnellen Na^+ -Einstrom, der verantwortlich ist für die Ausbildung des Aktionspotentials.[7]

Die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts hängt vom jeweiligen pK_a -Wert ab. Je niedriger dieser ist, desto größer ist der Anteil an basischen, lipophilen Molekülen, die durch die Axonmembran zum Wirkort gelangen können.[27] Lokalanästhetika werden im Blut an Albumin und α_1 -Glykoprotein gebunden.[27] Durch eine hohe Proteinbindung wird das Lokalanästhetikum länger an der Zellmembran gebunden. Es verlängert sich die Wirkdauer.[27] Die lipophilen Bereiche sind dafür verantwortlich, dass das Molekül durch die lipophile Axonmembran diffundieren kann. Je lipophiler ein Lokalanästhetikum ist, desto größer (in Grenzen) ist seine Potenz und desto länger wirkt es.[7, 27] So unterscheidet sich zum Beispiel das potentere Bupivacain vom weniger potenten Mepivacain durch eine zusätzliche Methylgruppe.[27] Durch die Methylgruppe ist Bupivacain lipophiler als Mepivacain.

Der Abbau von Ester-Lokalanästhetika erfolgt über die Plasma-Cholinesterase. Lo-

kalanästhetika vom Amid-Typ werden vorwiegend in der Leber über das Cytochrom-P450-System metabolisiert.[41]

Die systemischen Nebenwirkungen ergeben sich aus der Tatsache, dass Lokalanästhetika nicht nur an peripheren Nerven Wirkung zeigen, sondern auch an Ionenkanälen (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) am Herzen und im zentralen Nervensystem. Vor allem bei schnell ansteigenden Plasmaspiegeln (zum Beispiel bei versehentlicher intravasaler Injektion) kann es zu generalisierten Krampfanfällen und Koma sowie Blutdruckabfall und Herzrhythmusstörungen kommen.[27] Allergische Reaktionen sind selten. Sie treten insbesondere bei der Verwendung von Ester-Lokalanästhetika auf.[41] Lokale Nebenwirkungen zeigen sich als direkte Nerventoxizität, deren Pathogenese noch nicht endgültig geklärt werden konnte.[27] Nervenschäden treten hierbei vermutlich bei hohen Konzentrationen und langer Expositionsdauer auf.[97]

Einfluss von Lokalanästhetika auf die nervale Mikrozirkulation

Myers et al. konnten unter Verwendung der Laser-Doppler-Flowmetrie zeigen, dass Lidocain 1 % zu einem anfänglichen Anstieg und nach 10 min zu einem signifikanten Absinken des nervalen Blutflusses auf 81 % des Ausgangswerts führt.[95] Dieser biphasische Verlauf konnte bei Lidocain 2 % nicht beobachtet werden. Lidocain 2 % reduzierte den Blutfluss auf 61 % nach 10 min.[95] Partridge stellte in einer Studie mit vergleichbarem Versuchsaufbau wie die genannte von Myers et al. fest, dass Lidocain in der niedrigsten, eingesetzten Konzentration (0,5 %) zu einem leichten Abfall des nervalen Blutflusses führt.[110] Dieser erwies sich als nicht signifikant. Höhere Konzentrationen von Lidocain bewirkten eine signifikante Abnahme nach 2–5 min nach Aufbringen der Testlösung (Lidocain 1 %) bzw. für die gesamte Versuchsdauer (Lidocain 2 %).[110] Lidocain 2 % reduzierte den Blutfluss nach 5 min auf 82 % des Ausgangswerts. Lidocain 0,5 % und 1 % senkten den Blutfluss auf 95 % bzw. 91 %. Die Abhängigkeit von der Lidocainkonzentration war statistisch signifikant. Für Tetracain in den Dosierungen 0,5 % und 1 % wurde keine Beeinflussung des nervalen Blutflusses gefunden.[110] Insgesamt waren in dieser Studie verschiedene Angaben über das Ausmaß der Blutflussreduktion zu finden. Für die vorliegende Untersuchung werden die Daten einer Tabelle aus der Publikation von Partridge herangezogen. Diese können am ehesten als Rohdaten angesehen werden. In einer Untersuchung an Ratten, in der radioaktiv markierte Mikrosphären eingesetzt wurden, stellten Palmer et al. hingegen fest, dass Lidocain 0,2 %, 1 % und 2 % den nervalen Blutfluss nicht verändert.[109] In einer Studie von Bouaziz et al. führten alle eingesetzten Lokalanästhetika (Ropivacain, Levobupivacain, Lidocain) zu einem Abfall der nervalen Durchblutung.[11] Untersucht wurde der nervale Blutfluss

Lokalanästhetikum	Nervaler Blutfluss	Studie
Bupivacain 0,25 %	64 %	Partridge [110]
Bupivacain 0,5 %	71 %	Partridge [110]
Bupivacain 0,75 %	77 %	Partridge [110]
Lidocain 0,2 %	kein Effekt	Palmer [109]
Lidocain 0,5 %	95 %	Partridge [110]
Lidocain 1 %	80,7 %	Myers [95]
Lidocain 1 %	91 %	Partridge [110]
Lidocain 1 %	kein Effekt	Palmer [109]
Lidocain 2 %	61,0 %	Myers [95]
Lidocain 2 %	82 %	Partridge [110]
Lidocain 2 %	kein Effekt	Palmer [109]
Tetracain 0,5 %	kein Effekt	Partridge [110]
Tetracain 1 %	kein Effekt	Partridge [110]
Ropivacain 0,75 %	35,8 %	Bouaziz [11]
Levobupivacain 0,75 %	48,3 %	Bouaziz [11]

Tabelle 4 – Publierte Daten anderer Studien zur Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch verschiedene Lokalanästhetika. Angegeben ist der in der jeweiligen Studie niedrigste nervale Blutfluss als prozentualer Anteil vom Ausgangswert ohne Beachtung der Zeitpunkte.

mittels Laser-Doppler-Flowmetrie über einen Zeitraum von 30 min. Die stärkste Blutflussreduktion wurde verursacht durch Ropivacain 0,75 %, gefolgt von Ropivacain 0,2 % und Levobupivacain 0,75 %. Levobupivacain 0,5 % und 0,25 % sowie Lidocain 1 % zeigten die geringsten Effekte auf die Mikrozirkulation. Auf die Applikation von Ropivacain 0,75 % folgte eine Abnahme des nervalen Blutflusses auf 35,8 % des Ausgangswerts. Levobupivacain 0,75 % reduzierte den Blutfluss auf 48,3 %. Weiterhin wurden in dieser Studie Nerven entnommen und histologisch auf eine Nervenschädigung untersucht. In allen untersuchten Gruppen konnte ein geringgradiges Ödem nachgewiesen werden.[11]

Eine Übersicht über die publizierten Daten anderer Studien gibt Tabelle 4.

Bupivacain

Bupivacain gehört zur Gruppe der Amid-Lokalanästhetika. Es besitzt einen pK_a -Wert von 8,1 und eine Plasmaproteinbindung von 88–96 %.[27] Seine Halbwertszeit wird beim Erwachsenen mit 2,7 h angegeben.[27] Mit einer Wirkdauer von 2 h bei einer Epiduralanästhesie und bis 24 h bei einem Fußblock gehört Bupivacain zu den langwirksamen Lokalanästhetika.[27] Bupivacain wird zur peripheren Nervenblockade, Infiltrationsanästhesie, Epidural- und Spinalanästhesie verwendet.[27] Es ist das am häufigsten eingesetzte langwirksame Lokalanästhetikum.[22]. Eine Umfrage an deutschen Kliniken ergab,

dass Bupivacain für 21,2 % aller peripheren Nervenblockaden und 68,5 % aller zentralen Leitungsanästhesien eingesetzt wird.[42] Bupivacain wird in Konzentrationen von 0,125–0,75 % genutzt.[27]

Bupivacain weist eine deutliche toxische Wirkung auf.[27] Es kann zu Herzrhythmusstörungen kommen, die oft schwer zu beherrschen sind.[27] Diese kardiale Toxizität kann sowohl durch die „Fast-in-slow-out“-Kinetik an Na^+ -Kanälen als auch durch die Hemmung der mitochondrialen ATP-Synthese in Myokardzellen erklärt werden.[7] Weiter konnte gezeigt werden, dass Bupivacain eine ausgeprägtere Neurotoxizität aufweist als andere Lokalanästhetika.[137]

In einer Studie am Nervus ischiadicus von Ratten konnte Partridge belegen, dass Bupivacain (0,25 %, 0,5 %, 0,75 %) den nervalen Blutfluss dosisabhängig verringert.[110] Bupivacain 0,5 % reduzierte den Blutfluss auf 71 %, 73 % bzw. 72 % des Ausgangswerts nach 5 min, 10 min bzw. 20 min.[110] Bupivacain 0,25 % führte zu einer stärkeren Verminderung des Blutflusses als Bupivacain 0,5 %, Bupivacain 0,75 % zu einer schwächeren.[110] Bupivacain in allen drei Dosierungen bewirkte bis zum Erreichen des Versuchsendes (40 min nach Applikation der Versuchslösungen) einen signifikant niedrigeren nervalen Blutfluss als die Kontrollgruppe mit Natriumchlorid-Lösung.

In mehreren Untersuchungen am Menschen und im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Bupivacain in klinischen Dosierungen den Blutfluss in der Haut erhöht, wenn es subkutan bzw. intradermal injiziert wird.[39, 69, 99, 100, 101] Dieser Effekt konnte durch Adrenalin verhindert werden.[69, 99, 101] Weiterhin gibt es Anzeichen dafür, dass die Applikation von Bupivacain in subklinischer Dosierung eine reduzierte kutane Durchblutung verursacht.[99] In Studien über den Einfluss von Lokalanästhetika auf die spinale Mikrozirkulation konnte festgestellt werden, dass Bupivacain den spinalen Blutfluss verringert.[21, 74, 75] Demgegenüber steht eine Untersuchung von Iida et al., in der gezeigt werden konnte, dass Bupivacain zu einer Vasodilatation sowohl arterieller als auch venöser Gefäße der spinalen Pia mater beim Hund führt.[57] Weiterhin untersuchten Johns et al. die Wirkung von Bupivacain auf den Gefäßdurchmesser.[60] An Gefäßen des Musculus cremaster von Ratten konnten sie zeigen, dass Bupivacain dosisabhängig eine Vasokonstriktion hervorruft.[60] Die genauen Mechanismen, wie Bupivacain und andere Lokalanästhetika die Mikrozirkulation in verschiedenen Geweben beeinflussen, sind unklar.[100]

1.4.2 Adjuvanzien

Zur Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie kann eine prolongierte Nervenblockade gewünscht sein.[66] Diese kann erzielt werden durch eine erhöhte Dosis des

Lokalanästhetikums, die Anlage von Regionalanästhesiekathetern zur kontinuierlichen Applikation von Lokalanästhetika oder durch den Zusatz von Adjuvantien.[66] Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Lokalanästhetika kann die Dauer der Nervenblockade nur in geringem Maße durch eine erhöhte Dosis verlängert werden.[19] Kathedertechniken sind assoziiert mit Komplikationen und Schwierigkeiten, die diese Verfahren in der Anwendbarkeit einschränken können. Zu diesen Problemen gehören erschwerte Katheteranlagen, unzureichender Therapieerfolg, sekundäre Katheterdislokationen, Katheterinfektionen und ein erhöhter organisatorischer Aufwand in der Nachbetreuung.[1, 66] Bei ambulanten Patienten können Kathedertechniken meist nicht angewendet werden.[66] Vor diesem Hintergrund wird der Einsatz von Adjuvantien zur Wirkverlängerung von peripheren Nervenblockaden bedeutend. Insbesondere in den USA wird aktuell im Rahmen einer multimodalen perineuralen Analgesie die Kombination mehrerer Adjuvantien eingesetzt.[155]. So steht die Abkürzung C-B-D für die gleichzeitige Verwendung von Clonidin, Buprenorphin und Dexamethason zur Wirkverlängerung bei peripheren Nervenblockaden.

In einer aktuellen Metaanalyse von Kirksey et al. werden Buprenorphin, Clonidin, Dexamethason, Dexmedetomidin und Magnesium als die Adjuvantien genannt, die konsistent zu einer verlängerten Wirkung von peripheren Nervenblockaden führen.[66] Dexamethason verlängert die Wirkung von Lokalanästhetika um bis zu 488 min.[1] Die Wirkverlängerung durch Dexamethason kann erklärt werden durch eine Verringerung von ektopen Nervenentladungen, eine reduzierte Aktivität von C-Fasern durch Inhibition von K^+ -Kanälen und durch systemische antiinflammatorische Effekte.[1, 19] Es gibt Hinweise darauf, dass die intravenöse Gabe von Dexamethason zu gleichen Effekten führt wie die perineurale Applikation.[25, 117] Buprenorphin kann die Wirkung von peripheren Nervenblockaden um 6–15 h verlängern.[66] Ursächlich sind analgetische und antihyperalgetische Effekte über Opioidrezeptoren und Lokalanästhetika-ähnliche Effekte an spannungsgesteuerten N^+ -Kanälen.[16, 66] Der Zusatz von Magnesium zu Lokalanästhetika führt zu einer Wirkverlängerung von 100 min–10 h.[66] Magnesium wirkt agonistisch an NMDA-Rezeptoren und vermindert die Erregbarkeit von peripheren Nerven.[66] Zu den am häufigsten eingesetzten Adjuvantien gehören Adrenalin und Clonidin.[16, 144] Die Pharmakologie sowie der Einfluss auf die Gewebedurchblutung dieser beiden Medikamente soll im Folgenden genauer erläutert werden.

Adrenalin

Adrenalin ist ein Hormon des sympathischen Nervensystems. Es wirkt an allen adrenergen Rezeptoren (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) agonistisch mit höchster Affinität zu β_2 -Rezeptoren.[38,

96] Im Gefäßsystem herrschen α_1 -, α_2 - und β_2 -Rezeptoren vor.[134] Eine Stimulierung des β_2 -Rezeptors durch Adrenalin hat bei niedrigen Konzentrationen eine Vasodilatation zur Folge.[96, 134] Die Aktivierung des G_s -gekoppelten β_2 -Rezeptors führt zu einer Stimulation der intrazellulären Adenylatzyklase.[38] Der hierdurch bedingte erhöhte cAMP-Spiegel sorgt für eine Inaktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase und somit für eine Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur.[20] Im Gegensatz dazu führt bei höheren Konzentrationen eine Aktivierung des G_q -gekoppelten α_1 -Rezeptors zu einer Vasokonstriktion.[96] Die durch den Rezeptor stimulierte Phospholipase C spaltet Phospholipide zu Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG).[38] IP_3 wiederum induziert einen Ca^{2+} -Auswärtsstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, was zu einer erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und einer Vasokonstriktion führt.[20] Adrenalin wird in mehreren Schritten durch die Monoaminoxidase und die Catechol-O-Methyltransferase metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden.[70, 108] Die Halbwertszeit von intravenös appliziertem Adrenalin beträgt nur wenige Minuten. Wenn Adrenalin nicht in das Gefäßsystem gelangt, kann seine Wirkdauer jedoch bis 2 h betragen.[96]

In der Regionalanästhesie wird Adrenalin seit vielen Jahrzehnten als Adjuvans mit Lokalanästhetika kombiniert.[96, 101, 110] Hierbei wird es üblicherweise in Konzentrationen von 5–10 $\mu g/ml$ (1:200 000–1:100 000) eingesetzt.[66] Die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins verlangsamt die systemische Umverteilung der Lokalanästhetika.[27] Hierdurch kann sowohl eine Wirkverlängerung als auch eine Wirkverstärkung entstehen.[31, 135] Eine verlängerte Nervenblockade ist vor allem in Kombination mit mittellangwirksamen Lokalanästhetika zu beobachten.[16, 66] Adrenalin reduziert die Plasmakonzentration der Lokalanästhetika und kann somit deren systemische Toxizität mindern.[96, 97, 110] Dies erlaubt die Verwendung einer höheren Lokalanästhetikadosis.[66] Dieser Vorteil verliert aufgrund der zunehmenden Zahl von Ultraschall gestützten Nervenblockaden an Bedeutung, da durch die Anwendung des Ultraschalls die Menge des Lokalanästhetikums reduziert werden kann.[34] Adrenalin kann das Erkennen einer versehentlichen intravasalen Injektion durch Auftreten einer systemischen adrenergen Reaktion erleichtern.[66, 135] Vasokonstriktion als einzige Ursache für diese Effekte zu nennen, ist vermutlich nicht ausreichend.[96, 109] Andere Effekte wie eine eigene analgetische Wirkung über α_2 -Rezeptoren oder eine gesteigerte Aufnahme des Lokalanästhetikums durch Adrenalin werden diskutiert.[31, 96, 103] Nebenwirkungen, die durch Adrenalin ausgelöst werden können, sind Blutdruckanstieg, Herzrhythmusstörungen und Myokardischämien.[27]

Adrenalin kann aufgrund der Empfindlichkeit des epineuralen Gefäßsystems für ad-

renerge Stimulation den nervalen Blutfluss erniedrigen (Tabelle 5).[96] So konnten Myers et al. in ihrer Untersuchung am Nervus ischiadicus der Ratte zeigen, dass Adrenalin in der eingesetzten Konzentration von $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ (1:200 000) den nervalen Blutfluss nach 10 min auf 55 % des Ausgangswerts reduziert.[95] Weiterhin wurde der Einfluss von Lidocain mit Adrenalin auf die nervale Durchblutung untersucht. Die Zugabe von Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ zu Lidocain 1 % verhinderte die initiale Zunahme und hatte einen Abfall auf 54 % nach 10 min zur Folge. Die Applikation von Lidocain 2 % zusammen mit Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ resultierte nach 10 min in einem Blutfluss von 22 % bezogen auf den Ausgangswert. Die Kombination aus Lidocain und dem Adjuvans Adrenalin führte jeweils zu einer signifikant größeren Reduktion des nervalen Blutflusses als jene durch Lidocain alleine. Partridge konnte in seiner Untersuchung eine dosisabhängige Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch Adrenalin beobachten.[110] Adrenalin $2,5\text{ }\mu\text{g/ml}$ führte lediglich zu einem anfänglichen Anstieg der nervalen Durchblutung.[110] Höher konzentriertes Adrenalin ($5\text{ }\mu\text{g/ml}$ und $10\text{ }\mu\text{g/ml}$) bewirkte eine signifikante Abnahme des Blutflusses bis zum Versuchsende nach 60 min.[110] Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ verringerte den Blutfluss auf 82 % des Ausgangswerts. Adrenalin $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ verursachte einen Abfall auf 60 %.[110] Die Kombination von Lidocain 0,5 %, 1 % bzw. 2 % mit Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ führte zu einer signifikant stärkeren Abnahme des Blutflusses als Lidocain 0,5 %, 1 % bzw. 2 % alleine. So reduzierte Lidocain 2 % mit Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ den nervalen Blutfluss auf 38 %. Diesen Studien gegenüber steht die Untersuchung von Palmer et al. Die Forscher stellten fest, dass Adrenalin $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ die Mikrozirkulation von peripheren Nerven über einen Zeitraum von 60 min nicht beeinflusst.[109] Auch die Kombination von Lidocain 1 % mit Adrenalin $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ veränderte nur kaum die nervale Durchblutung. Einzig zum Zeitpunkt 30 min nach Versuchsbeginn zeigte sich ein geringer, jedoch signifikanter Abfall des nervalen Blutflusses.[109] Bouaziz et al. konnten keinen statistischen Unterschied zwischen Ropivacain 0,75 % alleine und Ropivacain 0,75 % mit Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ finden. Ropivacain 0,75 % reduzierte den nervalen Blutfluss auf 35,8 %, Ropivacain 0,75 % mit Adrenalin $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ auf 32,8 %.[11] Die Frage, ob die Reduktion des nervalen Blutflusses durch Adrenalin zu einer relevanten Ischämie mit konsekutiver Hypoxie führt, kann anhand der vorliegenden Studien nicht beantwortet werden. Eine resultierende Ischämie ist ein möglicher Risikofaktor für das Entstehen eines Nervenschadens nach durchgeführter Regionalanästhesie.

Clonidin

Clonidin wirkt agonistisch an zentralen und peripheren α -Rezeptoren mit höherer Affinität zu α_2 -Rezeptoren.[80] Eine Aktivierung der peripheren präsynaptischen α_2 -

Wirkstoff	Nervaler Blutfluss	Studie
Adrenalin 2,5 $\mu\text{g/ml}$ (1:400 000)	kein Effekt	Partridge [110]
Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$ (1:200 000)	55 %	Myers [95]
Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$ (1:200 000)	82 %	Partridge [110]
Adrenalin 10 $\mu\text{g/ml}$ (1:100 000)	60 %	Partridge [110]
Adrenalin 10 $\mu\text{g/ml}$ (1:100 000)	kein Effekt	Palmer [109]
Lidocain 0,5 % mit Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$	69 %	Partridge [110]
Lidocain 1 % mit Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$	54 %	Myers [95]
Lidocain 1 % mit Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$	69 %	Partridge [110]
Lidocain 2 % mit Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$	22 %	Myers [95]
Lidocain 2 % mit Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$	38 %	Partridge [110]
Lidocain 1 % mit Adrenalin 10 $\mu\text{g/ml}$	signifikanter Abfall	Palmer [109]
Ropivacain 0,75 % mit Adrenalin 5 $\mu\text{g/ml}$	32,8 %	Bouaziz [11]

Tabelle 5 – Publierte Daten anderer Studien zur Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch Adrenalin. Angegeben ist der in der jeweiligen Studie niedrigste nervale Blutfluss als prozentualer Anteil vom Ausgangswerts ohne Beachtung der Zeitpunkte.

Rezeptoren führt über inhibitorische G_i -Proteine zu einer Hemmung von spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen und einer Aktivierung von K^+ -Kanälen.[43] Die hieraus resultierende erniedrigte intrazelluläre Konzentration von Ca^{2+} -Ionen und die Hyperpolarisation des Membranpotentials haben eine verminderte Noradrenalin-Ausschüttung zur Folge und schwächen somit eine Vasokonstriktion durch nervale Stimulation ab.[80] Eine Aktivierung von postsynaptischen α -Rezeptoren (α_2 und α_1) mündet dementsprechend in einer Vasokonstriktion von arteriellen und venösen Gefäßen.[80] Die agonistische Wirkung von Clonidin an zentralen postsynaptischen α_2 -Rezeptoren zeigt sich in einer Inhibition von efferenten sympathischen Neuronen.[58] Außerdem verändert die Aktivierung von zentralen α_2 -Rezeptoren die zentrale Blutdruckregulation und nimmt Einfluss auf Wachheit und Schmerzempfindung.[43]

Bei Regionalanästhesieverfahren wird Clonidin als Adjuvans zur Verlängerung der Anästhesie und der Analgesie eingesetzt.[97] Das Ausmaß der Wirkverlängerung durch Clonidin hängt sowohl vom Lokalanästhetikum als auch von der Dosis ab.[97, 146] So ist der Nutzen von Clonidin vor allem in Kombination mit mittellangwirksamen Lokalanästhetika, wie Lidocain oder Mepivacain, belegt.[92] Allerdings führen McCartney et al. in ihrer Übersichtsarbeit mehrere randomisierte kontrollierte Studien an, die keinen relevanten Vorteil für den Zusatz von Clonidin zu Lidocain, Ropivacain, Bupivacain und Levobupivacain aufzeigen konnten.[92] Anhand dieser Studien bleibt der Nutzen von Clonidin unsicher. Demgegenüber steht eine Metaanalyse von Pöpping et al. basierend auf

20 randomisierten kontrollierten Studien.[114] Aus dieser geht hervor, dass der Zusatz von Clonidin zu sowohl langwirksamen als auch mittellangwirksamen Lokalanästhetika zu einer signifikanten Wirkverlängerung führt. Pöpping et al. konnten keine Dosisabhängigkeit feststellen. Zwei vergleichbare Studien am Menschen zeigten, dass Adrenalin die Wirkung von Lidocain in größerem Maße verlängert als Clonidin.[6, 68, 97] In der Literatur werden Dosierungen von $0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ bis $1,0 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ angegeben, wobei unerwünschte Nebenwirkungen, wie Blutdruckabfall, Bradykardie oder Sedierung, erst bei höheren Dosen zu erwarten sind.[92, 97, 146]

Clonidin reduziert nicht den Plasmaspiegel des verwendeten Lokalanästhetikums durch lokale Vasokonstriktion oder verringerte Resorption des Lokalanästhetikums, so wie dies von Adrenalin bekannt ist.[97, 146] Dennoch konnten Kopacz et al. zeigen, dass Clonidin die lokale Lidocain-Clearance erniedrigt.[68] Außerdem fanden sie heraus, dass Clonidin die Steigerung des kutanen Blutflusses durch Lidocain abmildert und führten dies als einen Grund für die Wirkverlängerung von Lidocain durch Clonidin an.[68] Eine weitere Ursache für die Effekte von Clonidin könnte eine eigene analgetische Wirkung sein.[68] Kroin et al. konnten in ihrer Untersuchung herausarbeiten, dass Clonidin die periphere Nervenblockade durch Lidocain genauso wie der „hyperpolarization-activated-cyclic-nucleotide-gated-cation“ (HCN-)-Kanal-Blocker ZD 7288 verlängert.[76] Die Kombination beider Wirkstoffe führte zu keiner weiteren Wirkverlängerung. Hingegen verkürzten Forskolin und 8-Br-cAMP – beide verstärken den Strom I_h über dem HCN-Kanal – die Wirkdauer der Nervenblockade durch Lidocain zusammen mit Clonidin.[76] Diese Ergebnisse sind als Hinweise darauf zu werten, dass das Adjuvans Clonidin über eine Inhibition von HCN-Kanälen wirkt.

Untersuchungen an Zellkulturen konnten zeigen, dass Clonidin alleine nicht neurotoxisch wirkt.[16] Auch verstärkt es die Neurotoxizität von Ropivcain nicht.[16] In mehreren tierexperimentellen Studien konnte herausgefunden werden, dass Clonidin über die Wirkung an α_2 -Rezeptoren lokale antiinflammatorische Effekte aufweist.[81, 121, 122, 123] So zeigten Lavand’homme et al. in einer Studie an Ratten, bei denen mittels Ligatur am Nervus ischiadicus ein Nervenschaden gesetzt wurde, dass Clonidin den Anstieg der proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und Interleukin- 1β abmildert und zu einer Zunahme des antiinflammatorischen Zytokins tumor growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) führt.[81] Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Romero-Sandoval et al. in einer Untersuchung, bei der sie Clonidin zwei Wochen nach einer Nervenschädigung lokal applizierten.[121] Die perineurale Injektion von Clonidin führte hierbei zu erniedrigten Konzentrationen von Interleukin-6 und Interleukin- 1β , die beide als frühe Signalmoleküle einer Waller’schen Degeneration gelten.[121] Eine

weitere Studie von Romero-Sandoval et al. ergab, dass Clonidin sowohl die erhöhte Anzahl lokaler Leukozyten nach induzierter Neuritis bei Ratten reduziert als auch das Zytokinmuster dieser Zellen verändert.[123] So konnte ein verminderter Anstieg der proinflammatorischen Mediatoren Interleukin-1 α , Interleukin-1 β , Interleukin-2, Interferon γ und TNF- α nachgewiesen werden.[123] Aus der Beobachtung, dass die antiinflammatorischen Effekte von Clonidin teilweise durch den α_2 -Rezeptor-Antagonisten BRL44408 gehemmt werden konnten, folgern die Autoren, dass diese Wirkungen über α_2 -Rezeptoren vermittelt sind.[81, 121] In diesen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass die lokale Applikation von Clonidin die erhöhte Sensibilität im Versorgungsgebiet des geschädigten Nerven mildert, wobei die antiinflammatorische Wirkung möglicherweise als Ursache anzusehen ist.[81, 121, 122, 123] Weiterhin konnte ein neuroprotektiver Effekt von α_2 -Rezeptor-Agonisten (Dexmedetomidin) bei zerebraler Ischämie belegt werden.[16]. Zwei weitere Studien konnten Hinweise dafür liefern, dass α_2 -Rezeptor-Agonisten (Dexmedetomidin) auch bei peripheren Nervenblockaden eine neuroprotektive Wirkung hervorbringen.[14, 15]

Gordh et al. untersuchten den Effekt von Clonidin in verschiedenen Dosierungen (3 $\mu\text{g/kgKG}$, 10 $\mu\text{g/kgKG}$, 30 $\mu\text{g/kgKG}$) auf den spinalen Blutfluss von Schweinen. Sie applizierten Clonidin über einen lumbalen Epiduralkatheter und bestimmten den Blutfluss mit radioaktiv-markierten Mikrosphären. Clonidin in mittlerer und hoher Konzentration reduzierte den spinalen Blutfluss nach 45 min auf 75 % bzw. 71 % des Ausgangswerts.[36] Clonidin 3 $\mu\text{g/kgKG}$ beeinflusste den Blutfluss nicht. In einer Untersuchung an Hunden fanden Iida et al. heraus, dass Clonidin zu einer dosisabhängigen Vasokonstriktion von spinalen Arteriolen führt.[55] Clonidin in einer Konzentration von 0,5 $\mu\text{g/ml}$ zeigte einen sehr geringen Effekt. Clonidin in dieser Dosierung reduzierte den Gefäßdurchmesser auf 99,2 % des Ausgangswerts. Ob dieser Effekt statistisch signifikant war, ist nicht beschrieben. Höher konzentriertes Clonidin (5 $\mu\text{g/ml}$ und 50 $\mu\text{g/ml}$) verringerte den Durchmesser der spinalen Arteriolen signifikant stärker als Clonidin in niedrigerer Konzentration (0,5 $\mu\text{g/ml}$). Clonidin 50 $\mu\text{g/ml}$ reduzierte den Diameter auf 90,8 %. Es liegen keine Studien zum Einfluss von Clonidin auf die Mikrozirkulation von peripheren Nerven vor.

1.5 Nervenschaden nach peripherer Regionalanästhesie

1.5.1 Überblick

Der Nervenschaden ist eine seltene, dennoch weitreichende Komplikation der Regionalanästhesie.[85] Die Symptomatik eines Nervenschadens kann von Dysästhesien über Schmerzen bis Sensibilitätsausfällen und Paresen reichen.[85] In den meisten Fällen treten die Symptome nur vorübergehend auf. So verschwinden die Symptome bei 92–97 % der betroffenen Patienten innerhalb von 4–6 Wochen und bei über 99 % der Fälle im Laufe eines Jahres.[85] Dauerhafte Verläufe werden ebenfalls beschrieben.[85] Bei einigen Patienten tritt der Nervenschaden erst Tage bis Wochen nach dem Eingriff in Erscheinung.[10, 85, 97] Dies kann durch eine Verschleierung der Beschwerden aufgrund von postoperativen Schmerzen und Schwellungen oder durch eine Gewebereaktion, die zu einer Degeneration des Nervs führt, erklärt werden.[85, 97]

In einer Metaanalyse anhand von 16 Studien aus den Jahren 1995–2005 ermittelten Brull et al. eine Häufigkeit von kleiner als 3 % für das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei peripheren Nervenblockaden.[13] Sie beschrieben einen dauerhaften Verlauf – hier definiert als eine Dauer von länger als 12 Monaten.[13] Liguori gab in einer Zusammenschau von mehreren Studien Häufigkeiten zwischen 0,004 % und 14 % für das Auftreten eines Nervenschadens bei verschiedenen Techniken der Plexus-brachialis-Anästhesie an.[85] Ein Grund für diese unterschiedlichen Angaben könnte in der Art der Datengewinnung der einzelnen Studien liegen. So ergaben retrospektive Auswertungen von Krankenakten und Untersuchungen mithilfe von Selbstauskünften von Ärzten geringere Wahrscheinlichkeiten als prospektive Studien.[85] Als weitere Erklärung für diese Abweichung gibt Sorenson an, dass in den prospektiven Untersuchungen – im Gegensatz zu den retrospektiven Daten – auch subklinische und milde Neuropathien Beachtung gefunden haben.[136] Es ist anzunehmen, dass die Inzidenz des Nervenschadens insgesamt unterschätzt wird, da Patienten nach Regionalanästhesie nur selten systematisch nachuntersucht werden.[16]

Es können drei verschiedene Arten von Schädigungen am peripheren Nerven unterschieden werden (Tabelle 6).[9, 137] Die *Neurapraxie* stellt eine leichtgradige Schädigung mit einer Dysfunktion bei erhaltener Struktur dar.[137] Der Funktionsausfall zeigt sich in einer verminderten Nervenleitgeschwindigkeit.[9] Vor allem durch Druck- oder Zugkräfte kommt es am peripheren Nerven zu einer Beeinträchtigung der Myelinscheide.[136, 137] Die *Neurapraxie* ist reversibel.[136] Als häufig reversibel wird die *Axonotmesis* eingestuft.[137] Bei dieser mittelgradigen Schädigung wird das Axon unterbrochen, wobei die umgebenden Hüllstrukturen erhalten bleiben.[9] Ursächlich sind hierbei häufig

Schädigung	Eigenschaft
Neurapraxie	Reversible Dysfunktion bei erhaltener Struktur
Axonotmesis	Meist reversible axonale Schädigung bei intakten Hüllstrukturen
Neurotmesis	Irreversible Durchtrennung von Axon und Hüllstrukturen

Tabelle 6 – Pathophysiologie des Nervenschadens. Es können 3 verschiedene Typen von Schädigung am peripheren Nerven unterschieden werden.[9, 137]

Kompression und Traktion.[9] Die *Axonotmesis* kann auch als Folge einer Schädigung durch hochdosierte Lokalanästhetika entstehen.[9] Die Prognose hängt einerseits von patientenspezifischen Faktoren, wie Alter und Morbidität, und andererseits vom Vorliegen einer endo- bzw. perineuralen Schädigung ab.[9, 137] Die Regeneration erfolgt nach etwa 6 Wochen mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 1–2 mm pro Tag.[9] Eine komplette Durchtrennung des Axons und der umgebenden Hüllstrukturen bezeichnet man als *Neurotmesis*. Dieser hochgradige Nervenschaden gilt als irreversibel und ist ohne chirurgische Readaptation persistierend.[9, 137] Bei einem Nervenschaden kommt es meist zu einer Kombination der drei genannten pathophysiologischen Mechanismen.[33]

Als Folge eines Nervenschadens tritt innerhalb von 48 h eine aseptische Entzündung ein, die klinische Symptome, wie neuropathische Schmerzen, induzieren oder verstärken kann.[137] Diese Entzündungsreaktion ist zunächst geprägt von einer Rekrutierung lokaler Makrophagen, die über die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren chemotaktisch und aktivierend auf weitere Immunzellen einwirken.[137] Zu diesen Zellen zählen B-Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten, die wiederum über die Ausschüttung von Zytokinen, wie Interferon γ (IFN- γ) oder Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), die Makrophagen beeinflussen.[137]

1.5.2 Chirurgische und patientenspezifische Faktoren

In der Literatur werden anästhesieunabhängige Faktoren aufgeführt, die zu einem Nervenschaden bei Eingriffen in Regionalanästhesie führen können. Zu den chirurgischen Einflussgrößen gehören das Operationstrauma an sich, der Einsatz von Tourniquets (Blutsperren), Hämatome und Lagerungsschäden.[137] Die ursächlichen Vorgänge sind Dehnung, Kompression, Nervendurchtrennung und Ischämie.[12, 137] Auch eine postoperative Inflammation kann einen Nervenschaden verursachen.[137] Patientenspezifische Risikofaktoren, wie anatomische Varianten, hohes Alter, extremer Habitus, neurologische Grunderkrankungen oder Diabetes mellitus, wirken prädisponierend für eine Nervenschädigung.[10, 97, 137] Vorgeschädigte Nerven sind besonders anfällig für eine

weitere Nervenschädigung („Double crush“).[59]

1.5.3 Mechanische Nervenschädigung

Kanülentrauma

Selander et al. konnten zeigen, dass eine Nadel-Nerv-Perforation durch Kanülen mit langem Schliff (15 Grad) häufiger zu einer perineuralen Schädigung führt als eine Nadel-Nerv-Perforation durch Kanülen mit kurzem Schliff (45 Grad).[132] Rice et al. beobachteten, dass Kanülen mit langem Schliff (12 Grad) weniger häufig Schädigungen am peripheren Nerven hervorrufen als Kanülen mit kurzem Schliff (27 Grad).[120] Im Unterschied zur Studie von Selander et al. untersuchten Rice et al. intrafaszikuläre Nervenschäden. Steinfeldt et al. konnten nachweisen, dass eine lokale Inflammation nach Nadel-Nerv-Perforation unabhängig vom Durchmesser der verwendeten Kanüle auftritt.[139] Strukturelle Nervenschäden waren vor allem nach Verwendung von größeren Kanülen zu beobachten. Steinfeldt et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass die Kanülenkonfiguration (kurzer Schliff (30 Grad) vs. Pencil-point-Kanüle) nicht entscheidend ist hinsichtlich der Ausbildung eines Nervenschadens nach Nadel-Nerv-Perforation.[140] In einer weiteren Untersuchung konnte herausgearbeitet werden, dass bereits ein Nadel-Nerv-Kontakt zu einer lokalen Entzündungsreaktion führt.[138] Kirchmair et al. zeigten, dass eine Nadel-Nerv-Perforation zu einem funktionellen Nervenschaden führt.[65] Nach Kanülentrauma wurde in dieser Studie ein reduziertes zusammengesetztes Muskelaktionspotential (CMAP) gemessen. Auch ein den Nerv umgebendes Hämatom, wie es bei einer unbeabsichtigten Gefäßpunktion entstehen kann, führte in einer Studie von Steinfeldt et al. zu einem Nervenschaden.[141]

Baro- und Volutrauma

Die Daten von experimentellen Studien legen nahe, dass eine intraneurale – und hier insbesondere eine intrafaszikuläre – Injektion von Lokalanästhetika einen Nervenschaden hervorruft.[29, 153] Kirchmair et al. konnten neurophysiologische Veränderungen nach intrafaszikulärer Injektion nachweisen.[65] Nach Injektion von 2,5 ml bzw. 5 ml Natriumchlorid-Lösung konnte ein signifikanter Abfall des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials (CMAP) festgestellt werden. Für das Baro- bzw. Volutrauma gibt es zwei zugrunde liegende Pathomechanismen.[33] Durch die intrafaszikuläre Injektion kommt es zu einem Druckanstieg im intrafaszikulären Raum. Die hierdurch gestörte nervale Perfusion resultiert in einer Ischämie des Axons. Eine Läsion des Perineuriums unterbricht die Blut-Nerv-Schranke und führt zu einer Beeinträchtigung des endoneuralen

Milieus. Weiterhin erhöht eine intraneurale Injektion die lokale Lokalanästhetikakonzentration und kann dessen neurotoxische Wirkung an der Nervenfasern verstärken.[12]

1.5.4 Neurotoxizität der Lokalanästhetika

Als weitere anästhesieabhängige Ursache für einen Nervenschaden wird die Neurotoxizität der Lokalanästhetika angeführt.[85, 137] Ein Nervenschaden tritt hier insbesondere bei hohen Konzentrationen und langer Expositionsdauer auf.[12, 85, 137] Es konnte gezeigt werden, dass die Lipophilie der Lokalanästhetika mit dem Risiko eines Zellschadens assoziiert ist.[137] Potentiell weisen alle Lokalanästhetika neurotoxische Effekte auf.[12, 149] Ob unterschiedliche Lokalanästhetika verschieden ausgeprägt neurotoxisch wirken, ist unklar.[149] Ursächlich für die Neurotoxizität der Lokalanästhetika werden eine erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, eine Beeinflussung der Mitochondrienfunktion und Apoptose angesehen.[33]

Werdehausen et al. konnten im Zellversuch zeigen, dass Lidocain über den intrinsischen Caspase-Signalweg zur Apoptose führt.[151] Über eine Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien kommt es zur Aktivierung von Caspasen und schließlich zur Ausbildung des Apoptosoms. Höhere Dosierungen von Lidocain führten in dieser Studie zu Zellnekrosen.[151] Andere Studien ergaben ebenfalls Hinweise darauf, dass der Caspase-Signalweg von Bedeutung ist für die Neurotoxizität der Lokalanästhetika.[149] Ein weiterer entscheidender Signalweg scheint der PI3K/AKT-Signalweg zu sein.[149] So konnten Ma et al. nachweisen, dass die neurotoxischen Effekte von Bupivacain über diesen zellulären Mechanismus durch Dexamethason abgeschwächt werden können.[87] Ein dritter relevanter Signalweg ist der MAP-Kinase-Signalweg. Haller et al. konnten zeigen, dass Lidocain über diesen zellulären Mechanismus neurotoxisch wirkt.[40]

1.5.5 Ischämischer Nervenschaden

Ischämie ist als weiterer Pathomechanismus des Nervenschadens zu nennen.[97, 136] Der ischämische Nervenschaden kann durch Gefäßverletzungen, Operationen in Blutleere oder vasokonstriktive Adjuvantien bedingt sein.[136] Eine nervale Ischämie kann sowohl zu funktionellen als auch zu strukturellen Schädigungen führen. Histopathologisch zeigen sich eine axonale Degeneration und demyelinisierende Prozesse.[104] Zu elektrophysiologischen Veränderungen mit Beeinträchtigung der Nervenleitung kommt es nach 30 min.[91, 131] Abhängig vom Ischämie-Modell (Tourniquet bzw. Gefäßligatur) wird nach einer Ischämie-Zeit von 2 h eine ischämische Nervenfasern-Degeneration beobachtet. Ursächlich für den ischämischen Nervenschaden werden der Verbrauch von

Energieträgern, Sauerstoffradikale nach Reperfusion und ein verstärkter Einstrom von Ca^{2+} -Ionen angesehen.[64] Periphere Nerven sind relativ unempfindlich gegenüber einer Ischämie.[63] Der Grund für diese Widerstandsfähigkeit ist zum einen eine Reserve an Energieträgern.[63] Zum anderen ist der nervale Blutfluss des peripheren Nerven verhältnismäßig groß in Relation zum Sauerstoffverbrauch.[142]

Maikiti et al. setzten zur Ischämie-Induktion ein Tourniquet ein.[91] Eine verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit konnten die Forscher nach einer 1-stündigen Ischämie messen. Nach einer Ischämie-Zeit von 2 h konnten degenerative Veränderungen des Nervengewebes nachgewiesen werden. In der elektronenmikroskopischen Untersuchung fanden sie einen Verlust bzw. eine Destruktion des Zytoskeletts, eine Vakuolisierung des Zytoplasmas, eine Aggregation von Membranbestandteilen und eine Hypertrophie der Schwann-Zellen. Je länger die Ischämie dauerte, desto ausgeprägter zeigte sich der Nervenschaden. Nach 2 h Ischämie waren weniger als 5 % der Nervenfasern degenerativ verändert. Nach einer Ischämie-Zeit von 6 h waren 70–80 % der Fasern betroffen. Korthals et al. verursachten in ihrer Arbeit eine Ischämie durch Ligatur der Aorta und der ipsilateralen Arteria femoralis.[72] Schädigungen der Nervenfasern wurden nach einer Ischämie-Zeit von 5 h beobachtet. Eine kürzere Ischämie führte zu keiner strukturellen Veränderung. Auch in dieser Untersuchung hing die Dauer der Ischämie mit der Schwere des Nervenschadens zusammen.

Schmelzer et al. ligierten für ihre Untersuchung die Aorta, beide Arteriae iliacae und weitere anastomosierende Gefäße.[131] In einer Gruppe wurde die Ischämie für 1 h aufrechterhalten, in einer zweiten für 3 h. Eine Blockierung der Nervenleitung wurde nach 30 min registriert. Ferner wurde der nervale Blutfluss mit der Wasserstoff-Clearance-Technik bestimmt. Die Messungen wurden kurz vor Beginn der Ischämie, direkt danach und 2 h nach Beendigung der Ischämie durchgeführt. Nach einer Ischämie-Zeit von 1 h betrug der nervale Blutfluss 55 % des Ausgangswerts vor Ischämie. Nach Reperfusion fiel der Blutfluss weiter und lag nach 2 h bei 45 % des Ausgangswerts. Nach einer 3-stündigen Ischämie wurde ein Blutfluss von 45 % gemessen. Dieser sank nach 2 h auf 38 %. Nukada et al. untersuchten, inwieweit sich Gefäßligaturen verschiedener Arterien auf den nervalen Blutfluss auswirken und welche morphologischen Veränderungen daraus resultieren.[105] Ein Abfall des Blutflusses auf ca. 20 % führte zu degenerativen Veränderungen der Nervenfasern. Bei einer Reduzierung auf ca. 40 % konnten endoneurale Ödeme beobachtet werden. Fiel der Blutfluss auf ca. 80 % ab, so konnten keine histopathologischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Iida et al. untersuchten die Phase der Reperfusion nach 3-stündiger Ischämie.[56] Als Ischämie-Modell wurden Gefäßligaturen der großen Arterien und aller erkennbaren

anastomosierenden Gefäße eingesetzt. Die Autoren unterteilten die Reperfusion nach Ischämie in 3 Phasen. Phase 1 (0–3 h nach Ischämie) ist gekennzeichnet durch geringfügige axonale Veränderungen mit geringgradiger axonaler Schwellung. In Phase 2 (7–14 d nach Ischämie) sind nervale Ödeme und eine ischämische Nervenfaserverdegeneration zu beobachten. In Phase 3 (28–42 d) kommt es zu einer Regeneration der Nervenfasern. Die elektrophysiologischen Veränderungen – hier als zusammengesetztes Muskelaktionspotential (CMAP) – waren vereinbar mit den morphologischen Abläufen. Das CMAP war direkt nach Ende der Ischämie um 95 % reduziert. Im Verlauf kam es zu einem weiteren Abfall des Potentials. Die niedrigsten Werte wurden 7 Tage nach Ischämie erreicht. Darauf folgend kam es zu einer Regeneration des CMAP.

Kihara et al. untersuchten die Auswirkungen einer durch Mikrosphären ausgelösten Ischämie auf morphologische bzw. elektrophysiologische Parameter und auf den nervalen Blutfluss.[64] Sie fanden heraus, dass der Abfall des nervalen Blutflusses mit dem Grad der Nervenfaserverdegeneration, der Schwere von endoneuralen Ödemen und elektrophysiologischen Parametern korreliert. Die Autoren gaben an, dass bereits eine Reduzierung des nervalen Blutflusses auf die Hälfte zu moderaten degenerativen Veränderungen im Nerven führt. Die Datenerhebung erfolgte in dieser Studie 7 Tage nach Applikation der Mikrosphären. Über den zeitlichen Verlauf der hervorgerufenen Ischämie bzw. des nervalen Blutflusses liegen keine Informationen vor.

1.6 Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation

Bei allen Methoden, mit denen die Mikrozirkulation in peripheren Nerven beurteilt werden kann, handelt es sich um invasive Verfahren. Entweder wird eine Sonde auf bzw. in das zu untersuchende Gewebe gebracht oder das Gewebe wird zur weiteren Untersuchung entnommen. Dies begründet die Anwendung vor allem in tierexperimentellen Studien.

Die verschiedenen Verfahren sollen im Folgenden genauer dargestellt werden. Insbesondere wird auf die Kombination von Laser-Doppler-Flowmetrie und Spektrophotometrie eingegangen. Diese Methodik ist geeignet, kontinuierlich und zeitgleich den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung zu bestimmen.

1.6.1 Wasserstoff-Clearance-Technik

Mit der Wasserstoff-Clearance-Technik (HCT) ist eine quantitative Messung des Blutflusses im Gewebe möglich.[89] Die mathematischen Verfahren zur Berechnung des Blutflusses beruhen auf dem Fickschen Prinzip. Die Menge des in einem Gewebe aufgenommenen inerten Stoffes ist gleich dem Produkt aus arterio-venöser Konzentrationsdifferenz und dem Blutfluss.[89, 158] Wasserstoff wird der Atemluft hinzugemischt und verteilt sich über den Blutstrom im Gewebe. Wird die Zufuhr über die Atemluft gestoppt, wird der Wasserstoff aus dem Gewebe ausgewaschen und über die Lunge abgeatmet.[88] Zur Bestimmung der Wasserstoff-Konzentration wird eine Platin-Elektrode in das Gewebe eingebracht.[79] Beim Auswaschen des Wasserstoffs aus dem Gewebe wird eine Clearance-Kurve aufgezeichnet, aus der der Blutfluss bestimmt werden kann.[88]

Die Vorteile der HCT sind die Wiederholbarkeit des Verfahrens und die Möglichkeit der quantitativen Messung des Blutflusses.[88, 158] Die Invasivität durch Einsatz von Nadelsonden ist als nachteilig zu erachten, da hierdurch die lokale Durchblutung beeinflusst werden könnte.[89, 158] Weiterhin könnte es vor allem in ischämischem Gewebe zu Fehlmessungen kommen, da die Platin-Elektroden auf Veränderungen der Sauerstoff-Konzentration reagieren.[158]

1.6.2 Radioaktiv markierte Mikrosphären

Die Perfusion von Geweben kann mit radioaktiv markierten Mikrosphären, die in das arterielle Gefäßsystem injiziert werden, bestimmt werden.[83, 118] Das Verfahren beruht darauf, dass sich die Partikel gleichmäßig im gesamten Blutvolumen verteilen, bis sie in Kapillaren mit einem kleineren Durchmesser als der Partikeldurchmesser hängen bleiben.[83] Die Anzahl der Partikel, die im Kapillarbett eines Organs haften bleiben,

ist proportional zu dem Blutvolumen, das durch dieses Organ geflossen ist.[83] Unter der Annahme, dass der Blutfluss die einzige Größe darstellt, die die Verteilung der Mikrosphären in den Gefäßen eines Organs beeinflusst, ist die Anzahl der Mikrosphären in diesem Organ direkt proportional zum Blutfluss.[83] Somit gilt für den Blutfluss F und die Anzahl N der Partikel in beliebigen Organen A und B : [83]

$$\frac{F_A}{N_A} = \frac{F_B}{N_B}$$

Die Menge der radioaktiv markierten Mikrosphären wird am entnommenen Gewebe mit einem Gamma-Zähler gemessen.[83, 118] Zur Bestimmung des Blutflusses in einer Gewebeprobe ist entweder eine Pumpe, die mit konstantem Fluss F_{Pumpe} Blut aus dem arteriellen Gefäßsystem entnimmt oder die Kenntnis des Herzzeitvolumens F_{HZV} notwendig.[83] Der Blutfluss F_A in einem Organ A kann schließlich bestimmt werden über:[83]

$$\frac{F_A}{N_A} = \frac{F_{Pumpe}}{N_{Pumpe}} = \frac{F_{HZV}}{N_{total}}$$

N_{total} ist die Gesamtzahl der injizierten Mikrosphären und N_{Pumpe} die Anzahl der Mikrosphären in dem Blut, das mit der Pumpe entnommen wurde.

Mit diesem Verfahren kann der Blutfluss in vivo bestimmt werden.[109] Eine störende Beeinflussung der Durchblutung durch eine möglicherweise notwendige operative Freilegung des zu untersuchenden Gewebes kann vermieden werden.[109]. Einen weiteren Vorteil stellt die Tatsache dar, dass der Blutfluss in absoluten Einheiten gemessen werden kann.[109]. Palmer et al. haben dieses Verfahren bereits zur Untersuchung des nervalen Blutflusses eingesetzt.[109]

Der Einsatz dieses Verfahrens birgt einige Fehlerquellen.[83, 115, 116] So muss zum Beispiel vor der Injektion der Mikrosphären die Lösung durchmischt werden, um eine Aggregation der Partikel zu vermeiden.[116] Außerdem muss darauf geachtet werden, dass die Proben sauber und genau für die Messung mit dem Gamma-Zähler angeordnet werden.[83] Weiterhin müssen sich ausreichend viele Mikrosphären in einer Gewebeprobe befinden, um eine ausreichende Genauigkeit zu erzielen. Dies ist besonders bei kleinen Versuchstieren nicht einfach zu erreichen.[115] Unvermeidbare Fehlerquellen sind beispielsweise arterio-venöse Shunt-Verbindungen oder Okklusionen der Kapillaren durch die Mikrosphären.[83, 115] Die Shunt-Verbindungen können zu einer Unterschätzung der Durchblutung führen. In der Theorie wird davon ausgegangen, dass die Messung mit dem Gamma-Zähler an verschiedenen Proben (entnommene Blutprobe als Referenz, verschiedene Gewebe) zu vergleichbaren Ergebnissen gelangt. Praktisch ist dies jedoch nicht der

Fall.[83] Des Weiteren ist zu beachten, dass die Injektionslösung mit den Mikrosphären die systemische Hämodynamik und somit möglicherweise die lokale Mikrozirkulation beeinflussen könnte.[83] Auch wenn man mehrere verschieden markierte Mikrosphären, die vom Gamma-Zähler unterschieden werden können, einsetzt, so ist es lediglich möglich, den mittleren Blutfluss in einem Gewebe zu wenigen Zeitpunkten zu messen.[83] Kurzzeitige Veränderungen der Durchblutung können mit diesem Verfahren folglich nicht festgestellt werden.[118]

Um die Probleme, die durch die Radioaktivität der Partikel entstehen, wie Strahlenbelastung des Personals, höhere Kosten für Lagerung und Entsorgung, zu vermeiden, wurden gefärbte und fluoreszenz-markierte Mikrosphären entwickelt.[115, 116]

1.6.3 Videomikroskopische Techniken

Mit videomikroskopischen Techniken können die Gefäße der Mikrozirkulation direkt dargestellt werden.[23] Von besonderer Bedeutung sind hierbei die neueren Verfahren der Sidestream-dark-field-Technik (SDF) und der Orthogonal-polarization-spectral-imaging-Technik (OPS).[23, 24] Beide Methoden beruhen darauf, dass Licht einer Lichtquelle in tieferen Gewebeschichten diffus reflektiert wird und auf diese Weise oberflächlichere Schichten durchleuchtet. Diese können dann auf einem Bildschirm dargestellt werden.[24] Gefäße können dadurch visualisiert werden, dass das eingesetzte Licht der Wellenlänge 530 nm vom Hämoglobin unabhängig seines Oxygenierungszustands absorbiert wird.[24] Bei der SDF befinden sich mehrere Leuchtdioden um eine zentrale Optik.[24] Die Lichtquellen emittieren grünes Licht, das von oberflächlichen Gewebeschichten senkrecht reflektiert wird, sodass es die zentrale Optik nicht erreicht.[24] Nur das Licht, das diffus in der Tiefe gestreut wird, durchleuchtet das Gewebe unterhalb der Optik.[24] Das Licht wird vom Hämoglobin absorbiert und Erythrozyten zeigen sich als schwarz-graue Objekte.[24] Die OPS setzt polarisiertes Licht ein.[24] Wird dieses Licht an oberflächlichem Gewebe reflektiert, behält es seine Polarisation bei und wird von einem Polarisationsfilter abgehalten.[37] Wird das Licht in tieferen Schichten mehrmals gestreut, depolarisiert es und kann von der Messapparatur detektiert werden.[4, 24] Auch hier zeigen sich die Erythrozyten als dunkle Objekte.[24] Mit diesen Methoden kann die funktionelle Gefäßdichte (Länge der mit Erythrozyten perfundierten Kapillaren in einem Untersuchungsbereich) und die Heterogenität der Perfusion bestimmt werden.[24, 37] Weiterhin lässt sich die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten messen.[4] Da diese nur in ausgewählten Gefäßen bestimmt werden kann, wäre die Messung des Blutflusses in einem Gewebe außerordentlich aufwendig.[24] Es können nur Kapillaren und Venolen dargestellt werden, da sich Arteriolen üblicherweise in tieferen Schichten befinden.[24]

Messfehler können durch Bewegungs- und Druckartefakte entstehen.[24]

1.6.4 Messung des lokalen Sauerstoffpartialdrucks

Mithilfe einer Clark-Elektrode kann der Sauerstoffpartialdruck (PO_2) kontinuierlich im Gewebe gemessen werden.[23] Hierzu wird eine Nadel-Elektrode in das Gewebe eingebracht.[133] An der Kathode des Sensors, an der eine negative Polarisationsspannung gegen die Anode anliegt, wird Sauerstoff reduziert.[133] Dadurch entsteht eine Spannungsänderung zwischen der Anode und der Kathode, die direkt proportional zur Menge des reduzierten Sauerstoffs ist.[133] Anode und Kathode befinden sich hinter einer elektrisch isolierten und für Sauerstoff durchlässigen Membran.[133] Sauerstoff aus dem umliegenden Gewebe diffundiert durch die Membran zu den Messelektroden, da hier ein Sauerstoffpartialdruck nahe null herrscht.[133]. Vor jeder Messung muss eine Kalibrierung durchgeführt werden.[133] Im Tiermodell wurde dieses Verfahren bereits an peripheren Nerven eingesetzt.[147]

Die Kompression und die Traumatisierung des Gewebes durch die Nadel-Elektrode kann zu einer Veränderung der lokalen Mikrozirkulation führen.[127] Weitere Limitationen ergeben sich daraus, dass die Messung durch naheliegende Gefäße mit einem hohen PO_2 gestört werden kann.[127] Der Sensor könnte dann falsch hohe Werte messen.

1.6.5 Laser-Doppler-Flowmetrie

Die Laser-Doppler-Flowmetrie ist ein diagnostisches Verfahren, mit dem der Blutfluss im Gewebe nicht-invasiv beurteilt werden kann.[118] Die Methode wurde 1972 erstmals eingesetzt und wurde seitdem für zahlreiche Publikationen verwendet.[51, 118] Das zugrunde liegende Prinzip ist der Doppler-Effekt, wonach es zu einer Frequenzänderung – der sogenannten Doppler-Verschiebung – kommt, wenn ein Photon an einem bewegten Objekt gestreut wird.[44, 51] Bei der Streuung an unbewegten Partikeln verändert sich seine Frequenz hingegen nicht.[44] Trifft Licht der Frequenz $f_i = \omega$ auf ein bewegtes Objekt der Geschwindigkeit \vec{v} , so kann die Doppler-Verschiebung $\Delta\omega$ beschrieben werden mit:[118]

$$\Delta\omega = |\vec{v}| |\vec{k}_i - \vec{k}_s| \cos \beta$$

\vec{k}_i beschreibt dabei den Richtungsvektor der einfallenden und \vec{k}_s denjenigen der gestreuten Lichtwelle. Der Winkel β ist der Winkel zwischen dem Vektor \vec{v} und dem Streuvektor ($\vec{k}_i - \vec{k}_s$) (Abbildung 3). Erythrozyten machen mehr als 99,9 % der Zellen im Blut

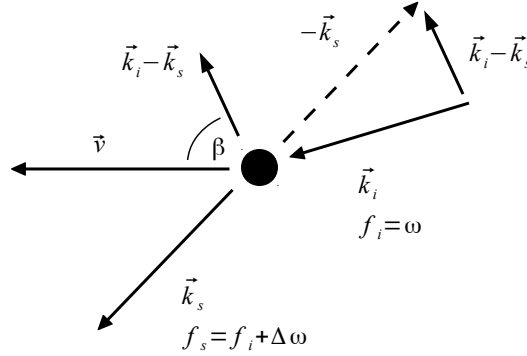


Abbildung 3 – Prinzip der Laser-Doppler-Flowmetrie. Trifft eine Lichtwelle mit dem Richtungsvektor \vec{k}_i und der Frequenz $f_i = \omega$ auf einen Erythrozyten der Geschwindigkeit \vec{v} (schwarzer Kreis in der Mitte der Abbildung), so erfährt sie eine Doppler-Verschiebung $\Delta\omega$. \vec{k}_s ist der Richtungsvektor der gestreuten Lichtwelle. Nach Rajan et al.[118]

aus.[89] Die mit der Laser-Doppler-Flowmetrie gewonnenen Informationen beziehen sich damit praktisch nur auf die Bewegung der Erythrozyten.

Über einen Lichtleiter wird Laserlicht in das darunterliegende Gewebe gesendet.[51] Dort trifft es zufällig auf bewegte und ruhende Objekte.[51] Die Photonen, die an bewegten Partikeln gestreut werden, erfahren eine Doppler-Verschiebung (Abbildung 4).[44, 51] Über einen anderen Lichtleiter werden die Photonen des frequenzverschobenen und des nicht-frequenzverschobenen Lichts aus dem Gewebe mit einem Fotodetektor aufgenommen und in ein elektrisches Signal umgewandelt.[51, 118] Dieser Fotostrom enthält Informationen über den Blutfluss, die Geschwindigkeit und die Konzentration der bewegten Erythrozyten im untersuchten Volumen.[118] Die Summe aller Produkte aus Anzahl der Erythrozyten gleicher Geschwindigkeit N_i und der Geschwindigkeit v_i über alle relevanten Geschwindigkeiten ergibt ein Maß F für den Blutfluss:[78]

$$F = \sum_i v_i N_i$$

Die Fließgeschwindigkeit beschreibt die durchschnittliche Geschwindigkeit der Erythrozyten in der Mikrozirkulation.[78]

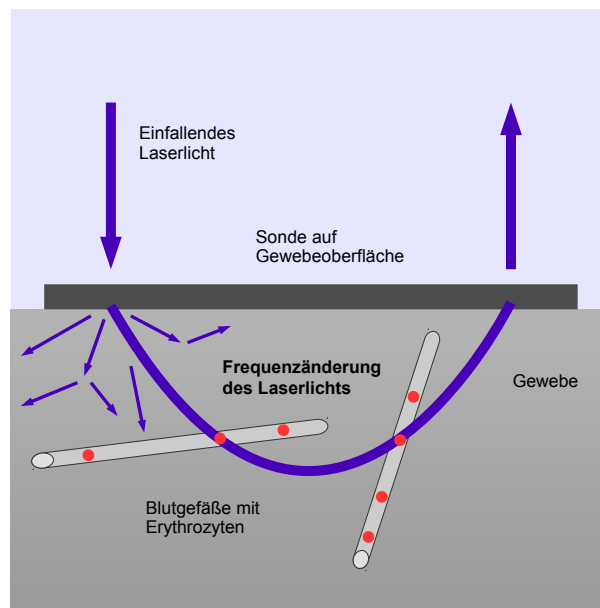


Abbildung 4 – Schematische Darstellung der Laser-Doppler-Flowmetrie. Laserlicht wird mit der gleichen Sonde, mit der es detektiert wird, in das darunterliegende Gewebe gesendet. Dort erfährt es durch Streuung an bewegten Erythrozyten eine Doppler-Verschiebung.[51] Das Licht wird im Gewebe zufällig gestreut.[78] Nur die Lichtwellen, die einen Bogen unter der Sonde beschreiben, können von dieser detektiert werden. Nach Krug, 2007.[78]

Die Messtiefe und das untersuchte Volumen sind abhängig von der Wellenlänge des Laserlichts und dem Abstand zwischen Lichtquelle und Fotodetektor auf der Geweboberfläche (Separation).[118] Weiterhin beeinflussen die Eigenschaften des untersuchten Gewebes die Penetrationstiefe.[44] Typischerweise werden Laser mit Wellenlängen von 630 nm, 780 nm oder 830 nm und Messsonden mit einer Separation von 0,25 mm, 0,5 mm oder 0,78 mm eingesetzt.[44, 118] So führt zum Beispiel der Einsatz einer Messsonde mit einer Separation von 0,25 mm und einem Laser der Wellenlänge 780 nm auf menschlicher Haut zu einer Messtiefe von 0,5–1,0 mm und einem Untersuchungsvolumen von ca. 1 mm³. [118]

Die Laser-Doppler-Flowmetrie stellt ein etabliertes Verfahren in Klinik und Forschung dar und findet Anwendung in Gebieten wie diabetischer Mikroangiopathie, peripheren Gefäßerkrankungen, Raynaud-Syndrom, plastischer und rekonstruktiver Chirurgie.[51, 106] Die Methode wurde bereits in Studien zum Einfluss von Lokalanästhetika und Adjuvantien auf den nervalen Blutfluss eingesetzt.[11, 95, 110] Der Grund für den häufigen Einsatz liegt darin, dass die Laser-Doppler-Flowmetrie den mikrovaskulären Blutfluss kontinuierlich, in Echtzeit und nicht-invasiv ermittelt und leicht einzusetzen ist.[44, 118] Weiterhin ist es ein geeignetes Verfahren, um kurzzeitige Flussänderungen darzustellen.[118] In vergleichenden Studien mit anderen Verfahren, wie radioaktiv markierte Mikrosphären, ¹³³Xe-wash-out-Techniken, Ultraschall- und elektromagnetische Verfahren sowie direkte Darstellung des Blutflusses, konnten enge Korrelationen mit der Laser-Doppler-Flowmetrie festgestellt werden.[127]

Als bedeutender Nachteil des Verfahrens ist zu nennen, dass der Blutfluss nicht in absoluten Einheiten gemessen werden kann.[44] Da es nicht möglich ist, eine Kalibrierung durchzuführen, wird der Blutfluss in willkürlichen Einheiten (arbitrary units (AU)) angegeben. Die Probleme, die hieraus entstehen, können vermieden werden, wenn die Laser-Doppler-Flowmetrie zur Beurteilung der Reaktion auf bestimmte Stimuli an einem festgelegten Ort eingesetzt wird.[106] Es erfolgt die Bestimmung eines Ausgangswerts. Die nachfolgend aufgezeichneten Daten werden in Relation zu diesem betrachtet.[95] Technische Limitationen ergeben sich aus Bewegungsartefakten, multiplen sequentiellen Doppler-Verschiebungen, der Unkenntnis der genauen Penetrationstiefe, verschiedenen optischen Eigenschaften unterschiedlicher Gewebe und mangelnder Kenntnis der sogenannten „biological zero“. Hiermit wird ein Phänomen beschrieben, bei dem durch die Laser-Doppler-Technik fälschlicherweise eine Perfusion festgestellt wird, obwohl keine vorhanden ist.[44, 106, 118]

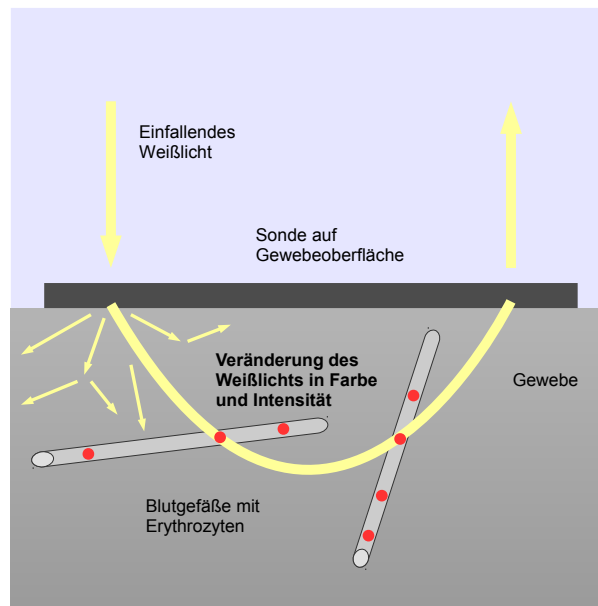


Abbildung 5 – Schematische Darstellung der Spektrophotometrie. Weißlicht wird mit der gleichen Sonde, mit der es detektiert wird, in das darunterliegende Gewebe gesendet.[32] Dort ändert sich durch Wechselwirkung mit Erythrozyten seine Farbe und seine Intensität.[78] Das Licht wird im Gewebe zufällig gestreut.[78] Nur die Lichtwellen, die einen Bogen unter der Sonde beschreiben, können von dieser detektiert werden. Nach Krug, 2007.[78]

1.6.6 Spektrophotometrie

Die Spektrophotometrie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung und der relativen Hämoglobinemenge in der Mikrozirkulation. Das Messprinzip beruht auf der Tatsache, dass Hämoglobin als roter Blutfarbstoff Licht absorbiert, wobei oxygenierte und nicht-oxygenierte Hämoglobin-Moleküle verschiedene Absorptionsmaxima aufweisen.[78]

Über einen Lichtleiter wird polychromatisches Licht (zum Beispiel das Licht einer Xenon-Bogenlampe) in das zu untersuchende Gewebe gesendet.[32] Das Licht wird dort gestreut und wird über andere Lichtleiter zu einer Detektionseinheit geführt.[32] Hier verläuft das Licht zunächst durch eine Interferenzfilterscheibe und wird dort monochromatisiert.[32] Das Licht wird nun in ausgewählten Wellenlängenbereichen auf einen Fotodetektor geleitet, wo es in ein elektrisches Signal, das die Informationen für die weiteren Berechnungen enthält, umgewandelt wird.[32] Wie auch bei der Laser-Doppler-Flowmetrie, bestimmt die Separation maßgeblich die Detektionstiefe (Abbildung 5).[78]

Oxygeniertes Hämoglobin hat Absorptionsspitzen bei 542 nm und 577 nm , nicht-o-

xygeniertes Hämoglobin hingegen bei 556 nm.[32, 49] Je nach Anteil des oxygenierten Hämoglobins am gesamten Hämoglobin ergeben sich verschiedene Spektren, die über den Spektrophotometer aufgenommen werden können. Durch den Vergleich des Spektrums des reflektierten Lichts mit Spektren bekannter Sauerstoffsättigungen (völlig oxygeniertes und vollständig desoxygeniertes Hämoglobin) kann die Sauerstoffsättigung in den Gefäßen der Mikrozirkulation berechnet werden.[32, 49, 53] Weiterhin kann anhand der Menge des absorbierten Lichts durch Summation der Absorption in allen Wellenlängen auch die relative Hämoglobinmenge bestimmt werden.[30, 48]

In Blutgefäßen mit einem Durchmesser von größer als 100 μm wird das Licht vollständig absorbiert, sodass nur die Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinmenge in der Mikrozirkulation bestimmt werden können.[47] Beide Messwerte beurteilen vorwiegend die Situation in den Venolen, da sich ca. 75 % des Blutvolumens und 85 % der Hämoglobinmenge in den Venolen befinden.[49, 78]

Als Marker für Hypoxie nimmt die Sauerstoffsättigung eine wichtige Rolle ein, da sie die Oxygenierung des Bluts am Ende der Sauerstoffausschöpfung (in den Venolen) bestimmt. Dieses Gebiet kann als „letzte Wiese“ bezeichnet werden, da hier das Blut den niedrigsten Sauerstoffgehalt aufweist. Als kritischer Wert, unterhalb dessen es zu Gewebnekrosen kommen kann, wird eine Sauerstoffsättigung von 10 % angegeben.[78] Hölzle et al. hingegen nennen einen Grenzwert von 15 % für das Überleben eines Gewebes.[49] Mit der relativen Hämoglobinmenge kann eine Aussage über den Füllungszustand der Gefäße getroffen werden. So sinkt bei einer arteriellen Durchblutungsstörung die relative Hämoglobinmenge, bei einer venösen Stauung steigt sie an.[78]

Die relative Hämoglobinmenge wird einheitslos in arbitrary units (AU) angegeben, die Sauerstoffsättigung SO_2 des Hämoglobins als prozentualer Anteil am gesamten Hämoglobin:[32, 78]

$$SO_2 = \frac{c_{oxy}}{c_{oxy} + c_{desoxy}}$$

c_{oxy} ist die Menge des oxygenierten und c_{desoxy} die Menge des desoxygenierten Hämoglobins.

Nicht nur der Oxygenierungszustand von Hämoglobin, sondern auch der von Myoglobin, das ähnliche optische Eigenschaften besitzt, beeinflussen die Messung.[130] Da Myoglobin Sauerstoff stärker bindet als Hämoglobin, kann es in Geweben mit höherer Myoglobinkonzentration zu einer Überschätzung der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung kommen.[130] Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Sauerstoffsättigung in den Blutgefäßen beurteilt wird und diese nicht als Gewebe-Sauerstoffsättigung gedeutet

Messverfahren	Messwert	Bedeutung
Spektrophotometrie	SO ₂	Hämoglobin-Sauerstoffsättigung
	rHb	Relative Hämoglobinmenge
Laser-Doppler-Flowmetrie	flow	Mikrovaskulärer Blutfluss
	velo	Fließgeschwindigkeit

Tabelle 7 – Das O2C (oxygen to see, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) nutzt die Spektrophotometrie und die Laser-Doppler-Flowmetrie zur Bestimmung von relativer Hämoglobinmenge (rHb), Hämoglobin-Sauerstoffsättigung (SO₂), Blutfluss (flow) und Fließgeschwindigkeit (velo) in den Gefäßen der Mikrozirkulation [78].

wird.[23]

Die Spektrophotometrie wurde an zahlreichen Tiermodellen und am Menschen eingesetzt.[32, 133] Weiterhin kann sie zur Überwachung von kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation oder im Schockraum eingesetzt werden.[130] Ibrahim et al. nutzten das Verfahren bereits in zwei Untersuchungen an peripheren Nerven von Ratten und Menschen.[52, 53]

1.6.7 Kombination von Laser-Doppler-Flowmetrie und Spektrophotometrie

Mit dem O2C (O2C oxygen to see, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) ist es möglich, die Laser-Doppler-Flowmetrie und die Spektrophotometrie orts- und zeitgleich einzusetzen.[78] Die Lichtleiter für beide Verfahren verlaufen in derselben Kunststoffhülle und werden über dieselbe Messsonde auf dem zu untersuchenden Gewebe angebracht (Abbildung 6).[78] Das O2C verwendet als Lichtquelle für die Spektrophotometrie eine Xenon-Glühbirne, die Licht im Wellenlängenbereich von etwa 450–1000 nm aussendet, und einen Dioden-Laser mit einer Wellenlänge von 820 nm für die Laser-Doppler-Flowmetrie.[78] Zur Bestimmung der relativen Hämoglobin-Sauerstoffsättigung wird ein Wellenlängenbereich von 500–630 nm ausgewertet.[78] Die eingesetzte Messsonde weist eine Separation von 1 mm und 8 mm auf (Abbildung 7).

Mit dem O2C können gleichzeitig die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (SO₂), die relative Hämoglobinmenge (rHb), der Blutfluss (flow) und die Fließgeschwindigkeit des Bluts (velo) in der Mikrozirkulation bestimmt werden (Tabelle 7).[78]

Die Fließgeschwindigkeit wird wegen untergeordneter klinischer Relevanz im Weiteren nicht berücksichtigt.

Das O2C wurde im Jahre 2002 erstmalig präsentiert und wurde seitdem im Rahmen vieler Studien in der Rekonstruktions- und Transplantationschirurgie, bei arterieller Verschlusskrankheit sowie zur Untersuchung von Mikroangiopathien bei Patienten mit Dia-

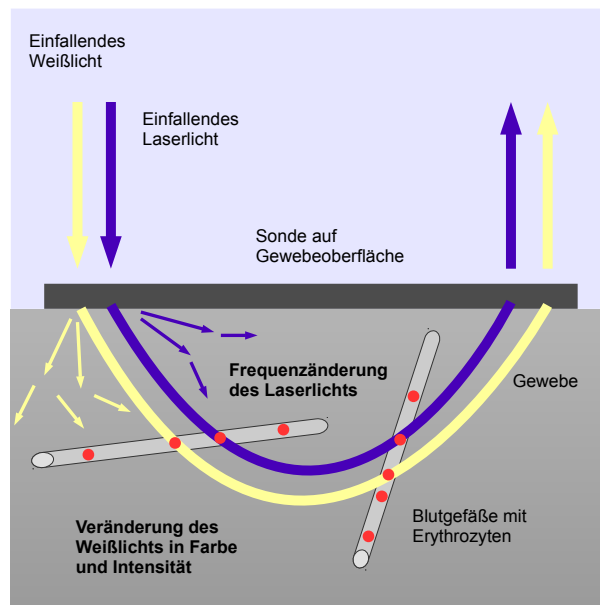


Abbildung 6 – Schematische Darstellung des O2C. Sowohl das Weißlicht als auch das Laserlicht werden mit der gleichen Sonde, die auch zur Detektion eingesetzt wird, in das darunterliegende Gewebe gesendet.[32, 78] Dort ändern sich durch Wechselwirkung mit Erythrozyten die Farbe sowie die Intensität des Weißlichts.[78] Das Laserlicht erfährt durch Streuung an bewegten Erythrozyten eine Doppler-Verschiebung.[51] Alle Lichtwellen werden im Gewebe zufällig gestreut.[78] Nur die Wellen, die einen Bogen unter der Sonde beschreiben, können von dieser detektiert werden. Nach Krug, 2007 [78].

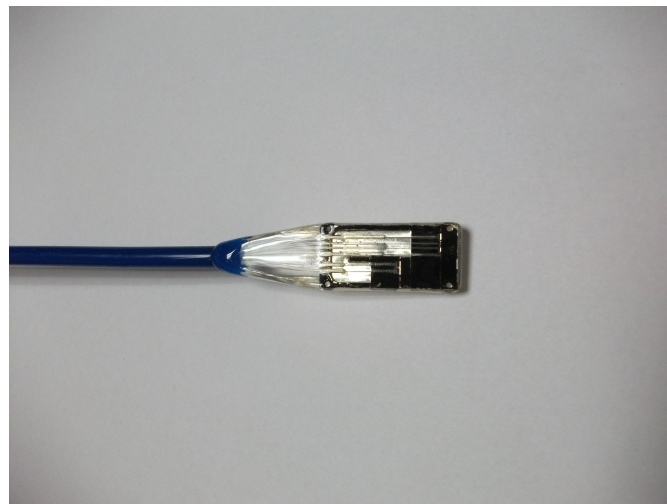


Abbildung 7 – Messsonde des Typs LF-1 für das O2C. Ansicht von unten.

betes mellitus eingesetzt.[5, 30, 45, 46, 47, 48, 49, 78, 94, 129] Zwei Studien, in denen das O2C an der Haut von sowohl gesunden Probanden als auch von an Diabetes mellitus Erkrankten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten verwendet wurde, stellen eine gute Reproduzierbarkeit der Messwerte fest.[5, 30]

1.7 Fragestellung

Eine wichtige anästhesieabhängige Komplikation der peripheren Nervenblockaden stellt der Nervenschaden dar. Ein möglicher Pathomechanismus des Nervenschadens ist eine durch Lokalanästhetika oder Adjuvanzien ausgelöste Ischämie. Für Lokalanästhetika ist eine Beeinflussung der lokalen Mikrozirkulation belegt.[100] Für Bupivacain konnte gezeigt werden, dass es den nervalen Blutfluss reduziert.[110] Der Einfluss von Adrenalin alleine oder in Kombination mit Lokalanästhetika auf den nervalen Blutfluss ist unklar.[9, 95, 109, 110] Studien, die den Einfluss von Clonidin auf die Durchblutung von peripheren Nerven evaluieren, liegen nicht vor. Die beschriebenen Perfusionsstörungen durch Lokalanästhetika gelten als ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung von iatrogenen Nervenschädigungen.

Im Tierversuch werden am operativ freigelegten Plexus brachialis die Auswirkungen von Bupivacain und den Adjuvanzien Adrenalin und Clonidin auf die Mikrozirkulation von peripheren Nerven untersucht. Hierbei soll nicht nur die Nervenperfusion alleine betrachtet werden. Erstmalig wird, um Ischämien direkt detektieren zu können, die Oxygenierung der postkapillären venösen Gefäße bestimmt. Als Versuchslösungen werden in der Standardgruppe Bupivacain 0,5 %, in den Interventionsgruppen Bupivacain 0,5 % mit Adrenalin 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bzw. Bupivacain 0,5 % mit Clonidin 3,75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ verwendet. Mit einer Kombination aus Laser-Doppler-Flowmetrie und Spektrophotometrie werden der nervale Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung bestimmt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einem experimentellen Modell die Gewebepfusion und Oxygenierung von peripheren Nerven unter Einfluss von Bupivacain und Adjuvanzien zu untersuchen. Die vorliegende Studie soll weitere Einblicke in die Pathophysiologie von Nervenschäden bei peripheren Regionalanästhesieverfahren erbringen.

2 Material und Methoden

2.1 Vorbereitung der Versuchstiere

Für die Versuche wurden 28 gesunde Hausschweine (*Sus scrofa domesticus*) eingesetzt. Die Versuchstiere waren ungefähr 4 Monate alt und etwa 30 kg schwer. Zunächst erfolgte eine Eingewöhnungs- und Beobachtungsphase von mindestens 24 h in der Tierversuchsanlage der Philipps-Universität Marburg. Hierbei konnten vor allem neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die Fütterung mit standardisiertem Ferkelfutter wurde 8 h vor Versuchsbeginn beendet. Klare Flüssigkeiten wurden den Schweinen bis 2 h vor Narkoseeinleitung bereitgestellt. Die Genehmigung der Tierversuche erfolgte durch das Regierungspräsidium Gießen (Nummer 93/2011).

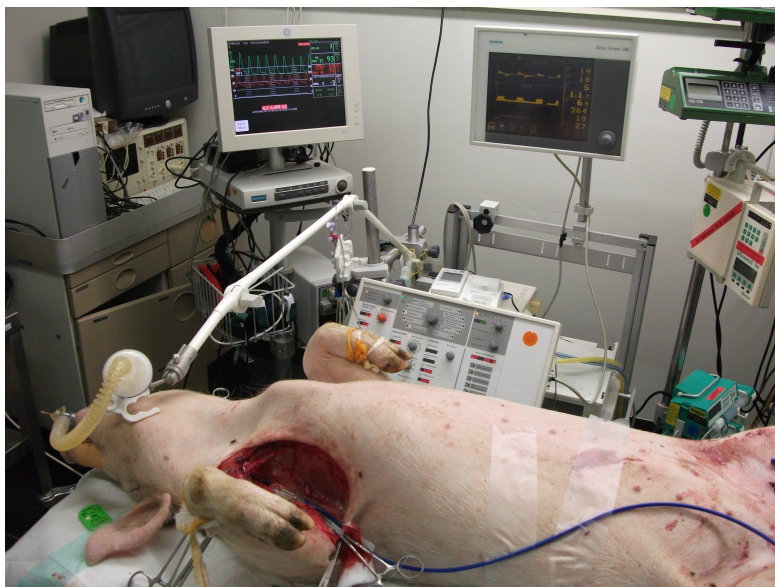


Abbildung 8 – Ansicht des Versuchslabors. Im Vordergrund narkotisiertes und beatmetes Versuchstier in Rückenlage mit eröffneter rechter Axilla und angebrachter Messsonde. Im Hintergrund Beatmungsgerät und Überwachungsmonitor.

2.2 Prämedikation und Allgemeinanästhesie

Vor der Narkoseeinleitung wurden die Tiere mit einer intramuskulären Injektion von 1 mg/kgKG Diazepam, 20 mg/kgKG Ketamin und 0,02 mg/kgKG Atropin sediert. Nach Eintreten einer ausreichenden Sedierungstiefe wurden die Schweine in den Versuchsraum verbracht. Es wurde zunächst eine Venenverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt (Abbildungen 8 und 9). Zur Anästhesieinduktion wurden 0,5 μ g/kgKG Sufentanil und 2 mg/kgKG Propofol injiziert. Zur Atemwegssicherung wurde eine endotracheale Intubation in Bauchlage durchgeführt (Abbildung 10). Hierzu wurde unter laryngoskopischer Sicht die Trachea intubiert und der Endotrachealtubus (Rüschelit, 5,5 mm I.D., Fa. Rüsch Medical, Kernen) geblockt. Die Versuchstiere wurden für die Dauer des gesamten Versuchszeitraums druckkontrolliert beatmet (Servo Ventilator 300, Fa. Maquet, Siemens, Darmstadt)(Tabelle 8). Die Beatmungsparameter wurden anhand des endexpiratorischen CO_2 -Partialdrucks (etCO_2) angepasst. Als Zielbereich wurde ein etCO_2 von 35–45 mmHg angenommen. Die Beatmung erfolgte mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion ($F_i\text{O}_2$) von 0,25.

Mittels Spritzenpumpe (Perfusor, Fa. B. Braun, Melsungen) wurde die Narkose während der gesamten Messung mit Sufentanil und Propofol aufrechterhalten (1 μ g/kgKG/h Sufentanil, 10 mg/kgKG/h Propofol). Eine Muskelrelaxierung, um eine Beeinflussung der

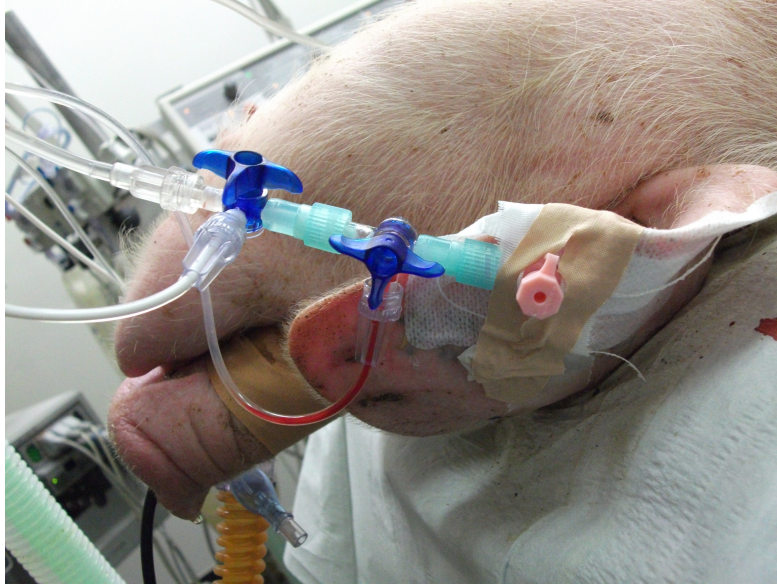


Abbildung 9 – Intravenöser Zugang am rechten Ohr eines Versuchstieres.

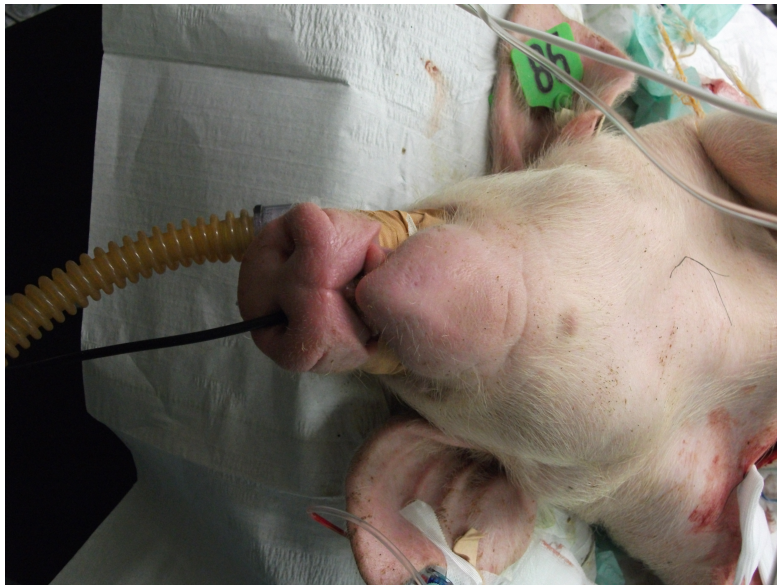


Abbildung 10 – Versuchstier in Rückenlage mit Endotrachealtubus und nasaler Temperatursonde.

Zielparameter der Beatmung	
Beatmungsspitzendruck	18–22 mbar
Beatmungsmitteldruck	8–12 mbar
Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)	4–6 mbar
Atemminutenvolumen	5–8 l
Atemzugvolumen	250–350 ml
Atemfrequenz	18–24/min
Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck (etCO ₂)	35–45 mmHg
Inspiratorische Sauerstofffraktion (F _i O ₂)	0,25

Tabelle 8 – Zielparameter der Beatmung.

Messung durch Muskelbewegungen zu verhindern, wurde in regelmäßigen Abständen mit Pancuronium (Pancuronium Inresa, Injektionslösung, Pancuroniumbromid, 4 mg/2 ml, Fa. Inresa) durchgeführt. Eine Volumensubstitution erfolgte mit Ringer-Acetat-Lösung (Ringer-Acetat-Lösung, Infusionslösung, Fa. B Braun, Melsungen). Die Körpertemperatur wurde mit einer nasalen Messsonde bestimmt. Eine Aufrechterhaltung der Körpertemperatur wurde bei Bedarf mit Decken, durch Erhöhung der Raumtemperatur sowie mit Heizstrahlern erreicht. Um den arteriellen Blutdruck kontinuierlich überwachen zu können, wurde ein arterieller Zugang in die linke Leistenarterie gelegt (Abbildung 11). Die periphere Sauerstoffsättigung (S_pO₂) und die Herzfrequenz (HF) wurden mittels Pulsoxymetrie am Schwanz der Tiere gemessen.

Bei Versuchsende wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer intravenösen Injektion von 4 mmol/kgKG Kaliumchlorid getötet.

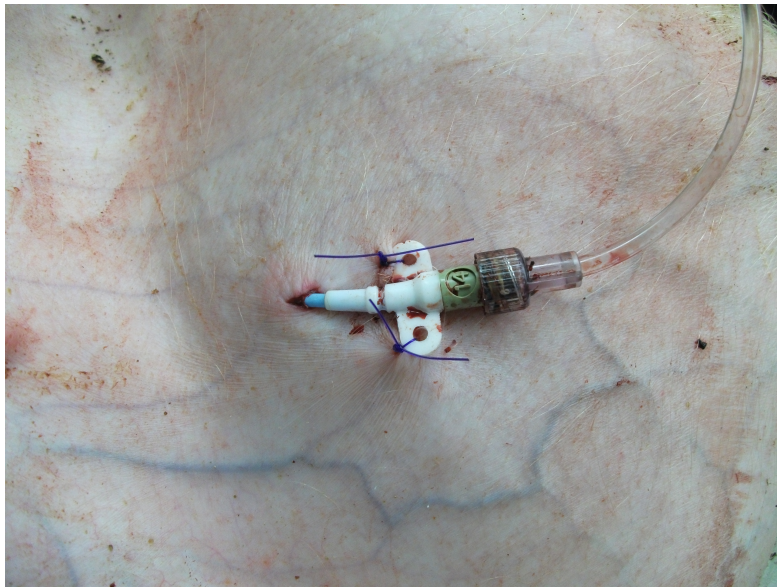


Abbildung 11 – Intraarterieller Zugang am linken Oberschenkel eines Versuchstieres zur invasiven Blutdruckmessung.

Versuchslösung	Dosierung
Natriumchlorid-Lösung	Isotone Kochsalzlösung, 0,9 %
Bupivacain	Bupivacainhydrochlorid 0,5 %, isobar
Bupivacain plus Clonidin	Bupivacain 0,5 % mit 3,75 µg/ml Clonidin
Bupivacain plus Adrenalin	Bupivacain 0,5 % mit 10 µg/ml Adrenalin (1:100 000)

Tabelle 9 – Dosierung der Versuchslösungen. Als Standardgruppe diente Bupivacain. In den Interventionsgruppen wurde Bupivacain entweder Adrenalin oder Clonidin zugesetzt. Natriumchlorid-Lösung diente als Negativkontrolle.

2.3 Herstellung der Versuchslösungen

Zur Durchführung der Studie wurden folgende Medikamente verwendet:

- Bupivacain (Carbostesin 0,5 %, Injektionslösung, isobar, Bupivacainhydrochlorid, Fa. AstraZeneca)
- Adrenalin (Adrenalin 1:1 000 Jenapharm, Injektionslösung, Epinephrinhydrogentartrat, Fa. mibe)
- Clonidin (Clonidin-ratiopharm, Injektionslösung, Clonidinhydrochlorid 0,15 mg/ml, Fa. Ratiopharm)
- Natriumchlorid-Lösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9 %, Infusionslösung, Fa. B. Braun)

Es wurden 4 verschiedene Versuchslösungen eingesetzt. In der Standardgruppe war dies Bupivacain 0,5 %, in den Interventionsgruppen Bupivacain 0,5 % mit Adrenalin 10 µg/ml (1:100 000) oder Bupivacain 0,5 % mit Clonidin 3,75 µg/ml (Tab. 9). Isotone Natriumchlorid-Lösung wurde sowohl als Negativkontrolle als auch zum Verdünnen von Clonidin und Adrenalin bei der Herstellung der Versuchslösungen eingesetzt. Auf eine sachgerechte Lagerung der eingesetzten Medikamente und eine Einhaltung der vorgegebenen Mindesthaltbarkeitsdaten wurde geachtet. Alle Versuchslösungen wurden am Tag des jeweiligen Versuchs hergestellt und bei Raumtemperatur zur Versuchsdurchführung genutzt.

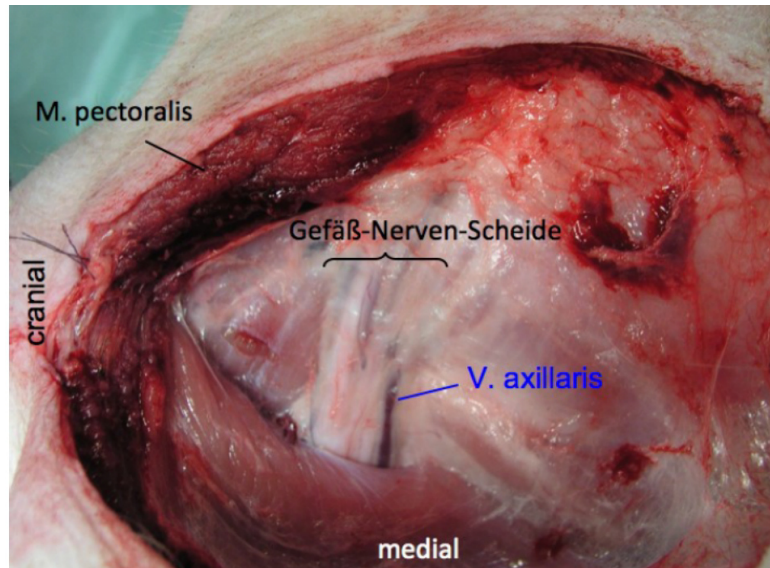


Abbildung 12 – Präparation des Plexus brachialis mit durchtrenntem M. pectoralis. Die Gefäß-Nerven-Scheide wurde noch nicht eröffnet. Kranial ist im Bild links, medial im Bild unten.

2.4 Darstellung des Plexus brachialis

Bei der Präparation des Plexus brachialis befand sich das Versuchstier in Rückenlage mit leicht abduzierten Vorderläufen. In kranio-kaudaler Richtung wurde ein ca. 10 cm langer Hautschnitt in beiden Regionibus axillares auf Höhe der vorderen Lineae axillares durchgeführt. Es wurde durch den Musculus pectoralis in die Tiefe präpariert bis zur Darstellung des Plexus brachialis (Abbildung 12). Die Gefäß-Nerven-Scheide wurde entsprechend eines häufig verwendeten Zugangswegs unter Erhalt der epineuralen Gefäßversorgung eröffnet und die Nerven freigelegt.[139, 154] Bei der Präparation wurden die Nerven geschont, um eine traumabedingte Beeinflussung der nervalen Mikrozirkulation zu vermeiden.

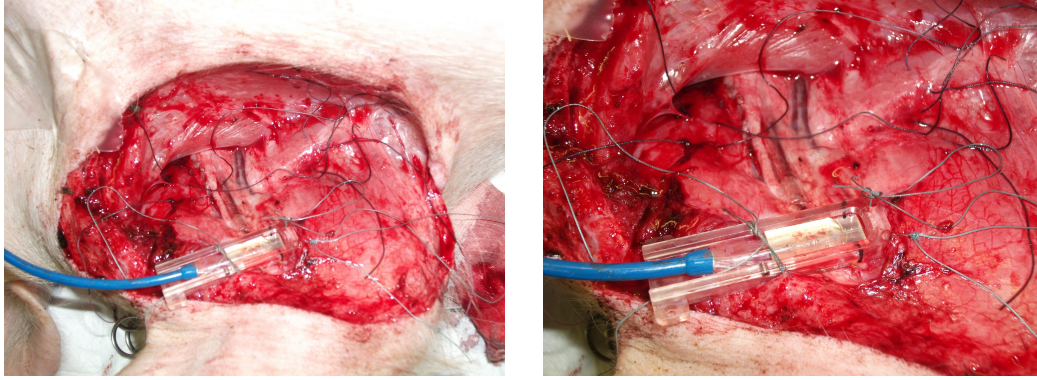


Abbildung 13 – Ansicht der eröffneten Axilla mit der Messsonde über einem Nerven des Plexus brachialis. Über eine speziell angefertigte Halterung wurde die Flachsonde im umliegenden Gewebe mit Nahtmaterial stabilisiert.

2.5 Versuchsaufbau

Zur Bestimmung von relativer Hämoglobinmenge (rHb), Hämoglobin-Sauerstoffsättigung (SO_2), Blutfluss (flow) und Fließgeschwindigkeit (velo) im freigelegten Nerven wurde das O2C (oxygen to see, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) eingesetzt, das die Spektrophotometrie und die Laser-Doppler-Flowmetrie nutzt. Der Sensor (Flachsonde LF-1) des O2C wurde mit Hilfe einer eigens hergestellten Halterung (Feinmechanische Werkstatt, Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg) direkt über einem der Nerven des Plexus brachialis angebracht. Die Halterung wurde mit Nahtmaterial im umliegenden Gewebe befestigt (Abbildung 13). Der Sensor wurde mit moderatem Druck über dem Nerven positioniert, um eine stabile Auflagefläche zu ermöglichen, ohne dabei die nervale Durchblutung zu beeinflussen. Nach einem Zeitraum von 10 min, der zur Stabilisierung der Messwerte diente, wurde die Intervention durchgeführt. 1 ml der jeweiligen Lösung (Negativkontrolle mit isotoner Natriumchlorid-Lösung; Standardlösung Bupivacain; Intervention mit Bupivacain plus Adrenalin oder Bupivacain plus Clonidin) wurden mit einer Spritzenkanüle auf den Nerven geträufelt. Die Messung wurde für weitere 60 min weitergeführt.

2.6 Aufzeichnung der Daten

Die Messwerte zur Beurteilung der Gewebedurchblutung und -oxygenierung (SO_2 , rHb, flow) wurden zu Beginn der Messung (T-10), unmittelbar vor der Intervention (T0) sowie 5 min (T5), 10 min (T10), 15 min (T15), 20 min (T20), 25 min (T25), 30 min (T30), 40 min (T40), 50 min (T50) und 60 min (T60) nach Applikation der Lösung aufgezeichnet. Die Vital- und Beatmungsparameter (periphere Sauerstoffsättigung (S_pO_2), arterieller Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF), Beatmungsspitzendruck, mittlerer Beatmungsdruck, PEEP, Atemminutenvolumen, Tidalvolumen, Atemfrequenz, F_iO_2) wurden zu den Zeitpunkten T-10, T10, T30 und T60 dokumentiert (Tabelle 10). Die Daten wurden erfasst mit LibreOffice Calc (LibreOffice, Versionsnummer 3.5 und 3.6, The Document Foundation, Berlin).

Zeit nach Beginn	Zeitpunkt T	Messparameter	Beatmungs- und Vitalparameter	Intervention
(in Minuten)		(X: Parameter aufgezeichnet)	(X: Parameter aufgezeichnet)	(X: Lösung aufgebracht)
0	T-10	X	X (zusätzlich etCO ₂ , Körpertemperatur)	
10	T0	X		X (nach Aufzeichnung der Parameter)
15	T5	X		
20	T10	X	X	
25	T15	X		
30	T20	X		
35	T25	X		
40	T30	X	X	
50	T40	X		
60	T50	X		
70	T60	X	X	

Tabelle 10 – Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. Die Beatmungs- und Vitalparameter (S_pO₂, arterieller Blutdruck, MAP, HF, Beatmungsspitzendruck, mittlerer Beatmungsdruck, PEEP, Atemminutenvolumen, Tidalvolumen, Atemfrequenz, F_iO₂) wurden zu den Zeitpunkten T-10, T10, T30 und T60 protokolliert. Temperatur und etCO₂ wurden zu Beginn eines Versuchs notiert (Zeitpunkt T-10). Die jeweilige Versuchslösung wurde zum Zeitpunkt T0 nach Aufzeichnung der Messparameter aufgebracht. X ist Markierung für Ausführung einer Aktion (Aufzeichnung der Parameter bzw. Aufbringen der Versuchslösung).

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Stichprobenumfang

Unter Beachtung der Literatur wurde eine relative Änderung des nervalen Blutflusses von Zeitpunkt T0 zu Zeitpunkt T60 von 1,0 für die Natriumchlorid-Gruppe (Negativkontrollgruppe), von 0,6 für die Bupivacain-Gruppe (Standardgruppe) und 0,8 bzw. 0,4 für die Gruppen mit den Adjuvantien Clonidin bzw. Adrenalin (Interventionsgruppen) angenommen. Unter der Voraussetzung einer Standardabweichung von 10 %, einer Teststärke (Power) von 80 % und einem zweiseitigen Testverfahren mit multiplem Testen (Bupivacain-Gruppe gegen alle anderen Gruppen) resultierte ein Stichprobenumfang von 9 Nerven pro Gruppe. Die Fallzahlplanung erfolgte mit G*Power (G*Power, Version 3.1, F. Faul, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf).

2.7.2 Ausschlusskriterien

Nerven, bei denen während der Präparation die epineurale Gefäßschicht verletzt wurde, wurden nicht für die Studie genutzt. Erhebungen, bei denen es zu technischen Problemen gekommen ist, fanden keine Beachtung. So wurden Nerven mit offensichtlich fehlerhafter, diskontinuierlicher Messung ausgeschlossen. Auch wurden Datensätze nicht berücksichtigt, wenn in der Stabilisierungsphase vor Zeitpunkt T0 oder nach Applikation der Versuchslösung das O2C-Gerät in der Spektralanalyse Zeichen einer unzureichenden Messqualität, z.B. irreguläre Erkennung der Hämoglobinspektren, aufwies.

2.7.3 Statistische Verfahren

In Anlehnung an publizierte Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen wurden die Werte der Blutflussmessung dargestellt als relative Änderung im Vergleich zum Ausgangswert: $Tn_{rel} = \frac{Tn_{abs}}{T0_{abs}}$. [95, 110] Die relative Hämoglobinmenge wurde in dimensionslosen Einheiten als arbitrary units (AU) verwendet, die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung als Anteil des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin in Prozent. In den einzelnen Gruppen wurden zu den verschiedenen Zeitpunkten (T0–T60) die Mediane \tilde{x} mit den unteren und oberen Quartilen $Q_{0,25}$ und $Q_{0,75}$ berechnet. Eine Signifikanztestung erfolgte als hierarchische Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60. Die Gruppen wurden jeweils mit der Bupivacain-Gruppe (Standardgruppe) verglichen. Als vorrangig wurden die Vergleiche der Bupivacain-Gruppe mit den Interventionsgruppen durchgeführt. Der Zeitpunkt T60 wurde als primärer Endpunkt definiert. Die anderen genannten Zeitpunkte wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Die Grup-

pe mit Natriumchlorid-Lösung diene als Negativkontrolle. Für den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung wurden die Zeitpunkte T0 und T60 innerhalb der 4 Gruppen verglichen. Verwendet wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben.

Für die Vitalparameter, periphere Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck, wurden zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60 Mittelwert \bar{x} und Standardabweichung SD ($\bar{x} \pm SD$) berechnet. Eine Varianzanalyse mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde durchgeführt. Es wurden die Parameter der systemischen Zirkulation zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60 verglichen.

Für alle Signifikanzprüfungen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,5$ vorgegeben. Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS (SPSS for Windows, release 18.0). Für die graphische Darstellung der deskriptiven Daten wurde gnuplot (gnuplot, Version 4.6) eingesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Versuchstiere und durchgeführten Messungen

Es wurden 56 Nervenplexus von 28 Schweinen operativ freigelegt. Bei 6 Nervenplexus wurden keine Daten erhoben. Entweder traten bei diesen Schwierigkeiten bei der Anlage der Messsonde auf oder sie wurden als Übung für die chirurgische Präparation genutzt. 3 Nervenplexus mussten von der Studie ausgeschlossen werden wegen des Verdachts auf eine Verletzung der epineuralen Gefäßschicht. Messungen an 7 Nervenplexus konnten nicht eingeschlossen werden, da es hier zu technischen Problemen bei der Messung gekommen ist. In die Studie eingeschlossen wurden 40 Messungen mit jeweils 10 Messungen pro Gruppe.

Gruppe	Zeitpunkt	S_pO_2 (in %)	HF (in min^{-1})	MAP (in mmHg)
Natriumchlorid-Lösung (n=10)	T0	$98,3 \pm 2,2$	$98,5 \pm 24,5$	$72,6 \pm 15,2$
	T30	$98,7 \pm 2,1$	$95,1 \pm 23,8$	$75,0 \pm 10,3$
	T60	$98,0 \pm 2,7$	$100,2 \pm 22,8$	$75,3 \pm 11,8$
Bupivacain (n=10)	T0	$97,4 \pm 2,0$	$94,8 \pm 14,4$	$72,9 \pm 12,7$
	T30	$97,5 \pm 2,8$	$93,8 \pm 12,6$	$77,3 \pm 10,2$
	T60	$97,9 \pm 2,1$	$92,6 \pm 12,3$	$74,9 \pm 10,1$
Bupivacain plus Clonidin (n=10)	T0	$98,8 \pm 1,7$	$93,2 \pm 15,1$	$76,2 \pm 12,5$
	T30	$99,1 \pm 1,1$	$92,7 \pm 13,4$	$75,6 \pm 13,2$
	T60	$98,8 \pm 1,9$	$90,6 \pm 15,1$	$75,0 \pm 14,0$
Bupivacain plus Adrenalin (n=10)	T0	$98,7 \pm 2,6$	$101,4 \pm 22,0$	$73,7 \pm 13,1$
	T30	$99,0 \pm 1,9$	$101,7 \pm 18,6$	$74,0 \pm 12,1$
	T60	$98,8 \pm 2,1$	$101,5 \pm 16,4$	$74,6 \pm 15,6$

Tabelle 11 – Deskriptive Statistik der Vitalparameter in den verschiedenen Gruppen. Dargestellt sind die periphere Sauerstoffsättigung (S_pO_2), die Herzfrequenz (HF) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) als Mittelwert \bar{x} und Standardabweichung SD ($\bar{x} \pm SD$) zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60.

3.2 Vitalparameter

In Tabelle 11 sind die periphere Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck aufgeteilt nach Gruppen zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60 als arithmetische Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt.

Die Varianzanalyse mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab für die Zeitpunkte T0, T30 und T60 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die p-Werte sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Vitalparameter	Zeitpunkt	p-Wert
S_pO_2	T0	0,218
	T30	0,466
	T60	0,618
HF	T0	0,896
	T30	0,635
	T60	0,493
MAP	T0	0,865
	T30	0,875
	T60	0,954

Tabelle 12 – Varianzanalyse der Vitalparameter, periphere Sauerstoffsättigung (S_pO_2), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), mit dem Kruskal-Wallis-Test.

3.3 Nervaler Blutfluss

Bupivacain reduzierte den nervalen Blutfluss zum Zeitpunkt T30 auf 50 % (28–60 %) des Ausgangswerts. Nach 60 min fiel der Blutfluss in dieser Gruppe auf 33 % (25–60 %). Der Unterschied zur Negativkontrollgruppe (Natriumchlorid-Lösung) war zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Der nervale Blutfluss zum Zeitpunkt T60 war signifikant reduziert im Vergleich zu dem zum Zeitpunkt T0 ($p = 0,005$). Bupivacain zusammen mit Adrenalin verringerte den nervalen Blutfluss nach 30 min bzw. 60 min auf 38 % (27–54 %) bzw. 41 % (30–54 %) des Ausgangswerts. Der Vergleich mit der Bupivacain-Standardgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Werte zu den Zeitpunkten T0 und T60 waren signifikant unterschiedlich ($p = 0,005$). Die Kombination von Bupivacain mit dem Adjuvans Clonidin reduzierte den Blutfluss zu den Zeitpunkten T30 und T60 auf 45 % (35–57 %) bzw. 43 % (38–63 %) des Ausgangswerts. Die Signifikanztestung zeigte keinen Unterschied zur Gruppe mit Bupivacain. Der Blutfluss zum Zeitpunkt T60 war signifikant erniedrigt im Vergleich zu demjenigen zum Zeitpunkt T0 ($p = 0,007$). In der Negativkontrollgruppe mit Natriumchlorid-Lösung wurde zu den Zeitpunkten T30 und T60 ein relativer nervaler Blutfluss von 117 % (111–136 %) bzw. 86 % (67–118 %) bestimmt. Der Vergleich der beiden Zeitpunkte T0 und T60 zeigte keinen statistischen Unterschied.

Die deskriptiven Daten zum nervalen Blutfluss fasst Tabelle 13 zusammen. Eine graphische Darstellung als Boxplots zeigt Abbildung 14. Die p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 14 aufgeführt. Tabelle 15 zeigt die p-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

	Bupivacain n = 10	Bupivacain plus Adrenalin n = 10	Bupivacain plus Clonidin n = 10	Natriumchlorid- Lösung n = 10
T0	1,00	1,00	1,00	1,00
T5	0,70 (0,62–0,97)	0,59 (0,27–0,71)	0,79 (0,68–0,97)	1,02 (1,01–1,22)
T10	0,61 (0,50–0,68)	0,45 (0,31–0,61)	0,79 (0,68–0,97)	1,04 (0,94–1,09)
T15	0,63 (0,40–0,65)	0,39 (0,34–0,60)	0,58 (0,50–0,67)	1,09 (0,93–1,14)
T20	0,57 (0,30–0,63)	0,41 (0,28–0,60)	0,47 (0,40–0,63)	1,04 (0,95–1,19)
T25	0,55 (0,27–0,58)	0,41 (0,30–0,56)	0,44 (0,32–0,73)	1,20 (0,94–1,28)
T30	0,50 (0,28–0,60)	0,38 (0,27–0,54)	0,45 (0,35–0,57)	1,17 (1,11–1,36)
T40	0,36 (0,26–0,54)	0,38 (0,26–0,62)	0,38 (0,32–0,61)	1,07 (0,94–1,30)
T50	0,35 (0,24–0,51)	0,39 (0,23–0,62)	0,58 (0,42–0,71)	1,02 (0,79–1,23)
T60	0,33 (0,25–0,60)	0,41 (0,30–0,54)	0,43 (0,38–0,63)	0,86 (0,67–1,18)

Tabelle 13 – Deskriptive Daten des nervalen Blutflusses dargestellt als Median \tilde{x} mit den unteren und oberen Quartilen $Q_{0,25}$ und $Q_{0,75}$ (\tilde{x} ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)) relativ zum Ausgangswert zum Zeitpunkt T0.

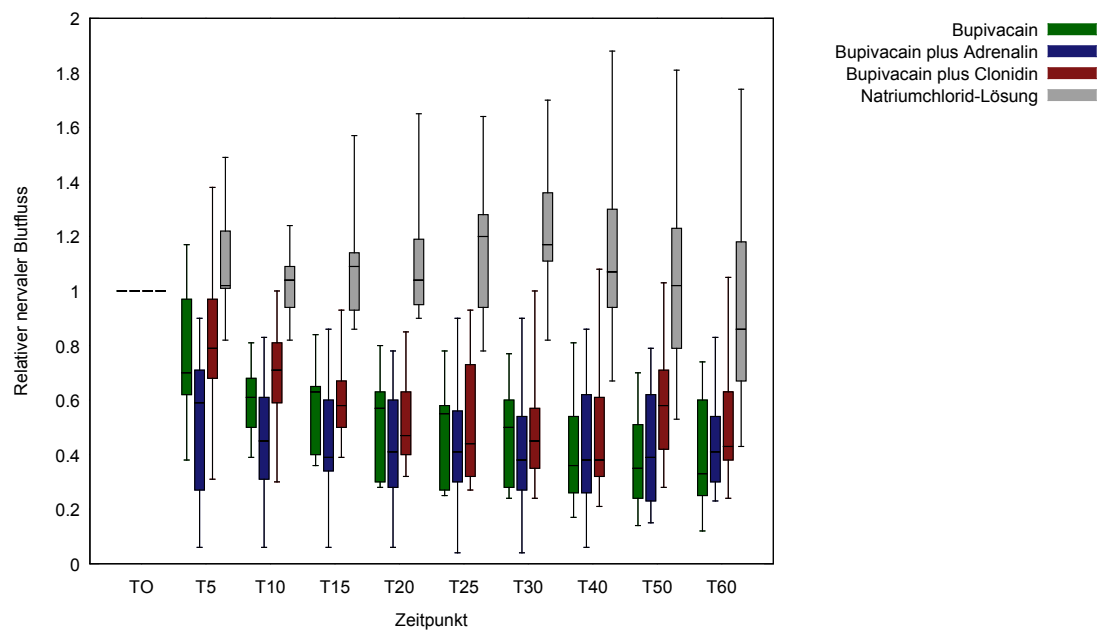


Abbildung 14 – Graphische Darstellung der Daten zum nervalen Blutfluss als Boxplots mit Minimum, Maximum, unterem und oberem Quartil sowie Median.

Vergleich mit der Bupivacain-Standardgruppe	T30	T60
Bupivacain	–	–
Bupivacain plus Adrenalin	0,480	0,390
Bupivacain plus Clonidin	1,000	0,190
Natriumchlorid-Lösung	< 0,0001*	< 0,0001*

Tabelle 14 – Analyse des nervalen Blutflusses mit dem Mann-Whitney-U-Test. Aufgeführt sind die p-Werte der Vergleiche mit der Bupivacain-Standardgruppe zu den Zeitpunkten T30 und T60. (* signifikant)

Vergleich der Zeitpunkte T0 und T60	
Bupivacain	0,005*
Bupivacain plus Adrenalin	0,005*
Bupivacain plus Clonidin	0,007*
Natriumchlorid-Lösung	0,646

Tabelle 15 – Analyse des nervalen Blutflusses mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Aufgeführt sind die p-Werte beim Vergleich der Zeitpunkte T0 und T60 innerhalb einer Gruppe. (* signifikant)

3.4 Hämoglobin-Sauerstoffsättigung

In der Bupivacain-Gruppe lag die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt T0 bei 92,0 % (90–98 %). Zu den Zeitpunkten T30 und T60 betrug sie 89,0 % (70–94 %) bzw. 76,0 % (61–86 %). Die Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt T60 war signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Negativkontrollgruppe ($p = 0,0005$). Der Vergleich der Zeitpunkte T0 und T60 innerhalb der Bupivacain-Gruppe ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,014$). In der Interventionsgruppe mit Adrenalin lag die Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt T0 bei 84,5 % (76–91 %). 30 min bzw. 60 min nach Applikation wurden Werte ermittelt von 85,0 % (60–93 %) bzw. 91,0 % (56–92 %). Der Vergleich mit der Bupivacain-Gruppe zeigte zu keinem der untersuchten Zeitpunkte signifikante Unterschiede. Die Werte für die Sauerstoffsättigung zu den Zeitpunkten T0 und T60 waren nicht signifikant unterschiedlich. In der Interventionsgruppe mit Clonidin wurde zum Zeitpunkt T0 eine Sauerstoffsättigung bestimmt von 89,0 % (89–94 %). Zu den Zeitpunkten T30 und T60 war diese bei 90 % (78–96 %) bzw. 84,5 % (76–91 %). Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Standardgruppe mit Bupivacain gefunden werden. Der Vergleich der Zeitpunkte T0 und T60 zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Berechnungen in der Negativkontrollgruppe mit Natriumchlorid-Lösung ergaben zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60 Werte für die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung von 89,5 % (86–97 %), 88,5 % (86–93 %) bzw. 91,5 % (84–95 %). Die Werte zu den Zeitpunkten T0 und T60 waren nicht signifikant unterschiedlich.

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der deskriptiven Analyse der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung aufgeführt. Die graphische Darstellung dieser Daten findet sich in Abbildung 15. Die p-Werte der Signifikanztestungen sind in Tabelle 17 und 18 aufgelistet.

	Bupivacain n = 10	Bupivacain plus Adrenalin n = 10	Bupivacain plus Clonidin n = 10	Natriumchlorid- Lösung n = 10
T0	92,0 (90–98)	84,5 (76–91)	89,0 (89–94)	89,5 (86–97)
T5	92,0 (86–95)	83,5 (63–93)	88,0 (86–94)	90,0 (84–92)
T10	90,5 (86–95)	74,0 (52–94)	89,5 (86–91)	89,5 (83–92)
T15	91,5 (78–95)	85,5 (47–94)	89,5 (85–94)	88,5 (84–92)
T20	92,0 (72–95)	83,0 (58–90)	93,0 (86–95)	88,5 (85–93)
T25	90,5 (70–93)	83,5 (68–92)	91,0 (82–94)	88,5 (86–93)
T30	89,0 (70–94)	85,0 (60–93)	90,0 (78–96)	88,5 (86–93)
T40	84,5 (66–91)	87,0 (70–93)	90,0 (81–95)	90,5 (87–94)
T50	79,5 (62–85)	90,0 (65–93)	86,0 (79–94)	92,0 (87–96)
T60	76,0 (61–86)	91,0 (56–92)	84,5 (76–91)	91,5 (84–95)

Tabelle 16 – Deskriptive Daten der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung dargestellt als Median \tilde{x} mit den unteren und oberen Quartilen $Q_{0,25}$ und $Q_{0,75}$ (\tilde{x} ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)). Alle Werte in %.

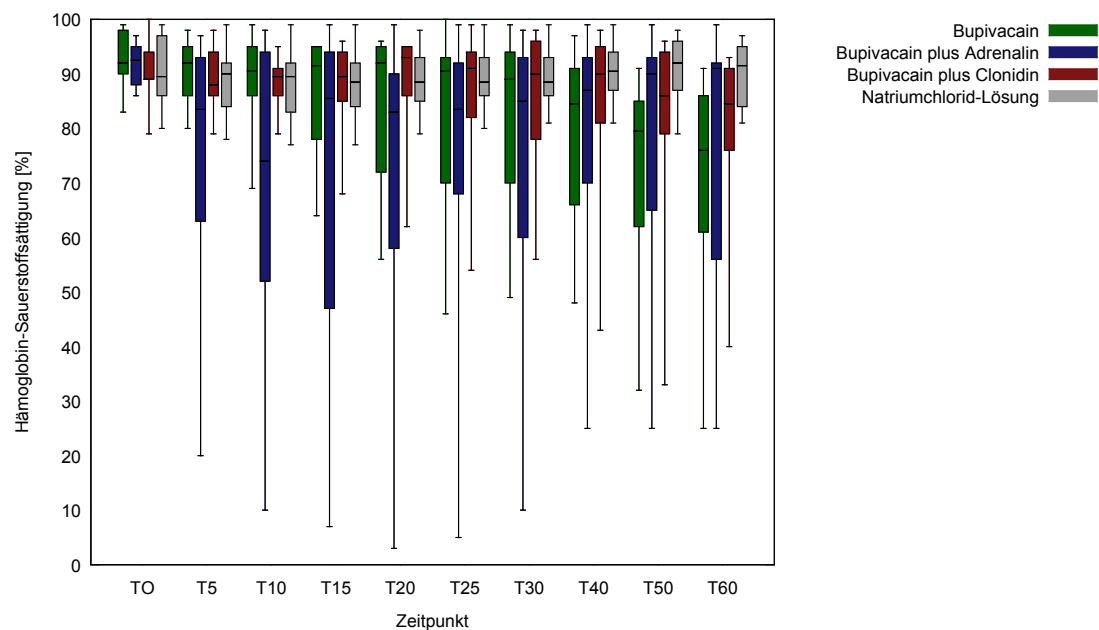


Abbildung 15 – Graphische Darstellung der Daten der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung als Boxplots mit Minimum, Maximum, unterem und oberem Quartil sowie Median.

Vergleich mit Bupivacain-Standardgruppe	T0	T30	T60
Bupivacain	–	–	–
Bupivacain plus Adrenalin	0,382	0,544	0,130
Bupivacain plus Clonidin	0,519	0,520	0,211
Natriumchlorid-Lösung	0,472	0,623	0,0005*

Tabelle 17 – Analyse der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung in den verschiedenen Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Aufgeführt sind die p-Werte der Vergleiche mit der Bupivacain-Standardgruppe zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60. (* signifikant)

Vergleich der Zeitpunkte T0 und T60	
Bupivacain	0,014*
Bupivacain plus Adrenalin	0,153
Bupivacain plus Clonidin	0,080
Natriumchlorid-Lösung	1,000

Tabelle 18 – Analyse der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Aufgeführt sind die p-Werte beim Vergleich der Zeitpunkte T0 und T60 innerhalb einer Gruppe. (* signifikant)

	Bupivacain n = 10	Bupivacain plus Adrenalin n = 10	Bupivacain plus Clonidin n = 10	Natriumchlorid- Lösung n = 10
T0	65,0 (46–77)	68,5 (61–74)	68,5 (66–70)	73,0 (65–79)
T5	65,0 (45–78)	61,0 (52–64)	65,0 (50–69)	70,0 (55–79)
T10	64,0 (43–68)	65,5 (55–68)	66,0 (56–70)	69,0 (53–78)
T15	62,5 (43–69)	62,5 (52–69)	66,0 (62–73)	69,0 (55–77)
T20	63,0 (42–69)	62,5 (48–69)	66,0 (61–73)	68,5 (54–76)
T25	62,0 (40–66)	58,5 (49–69)	64,5 (59–72)	68,5 (56–76)
T30	62,5 (40–67)	59,0 (50–69)	66,0 (57–85)	66,5 (60–76)
T40	55,5 (41–61)	65,5 (49–70)	65,5 (61–82)	67,0 (59–75)
T50	54,5 (42–66)	68,0 (50–69)	64,5 (55–77)	67,5 (59–76)
T60	54,0 (42–63)	66,5 (52–68)	65,0 (59–76)	67,5 (59–76)

Tabelle 19 – Deskriptive Daten der relativen Hämoglobinmenge dargestellt als Median \tilde{x} mit den unteren und oberen Quartilen $Q_{0,25}$ und $Q_{0,75}$ (\tilde{x} ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)). Alle Werte in arbitrary units (AU).

Vergleich mit Bupivacain-Standardgruppe	T0	T30	T60
Bupivacain	–	–	–
Bupivacain plus Adrenalin	0,596	0,762	0,130
Bupivacain plus Clonidin	0,472	0,241	0,173
Natriumchlorid-Lösung	0,212	0,226	0,104

Tabelle 20 – Analyse der relativen Hämoglobinmenge in den verschiedenen Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Aufgeführt sind die p-Werte der Vergleiche mit der Bupivacain-Standardgruppe zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60.

3.5 Relative Hämoglobinmenge

Die deskriptiven Daten zur relativen Hämoglobinmenge sind in Tabelle 19 dargestellt. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 16. Der Vergleich der Bupivacain-Standardgruppe mit den anderen Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede zu den Zeitpunkten T0, T30 und T60 (Tabelle 20).

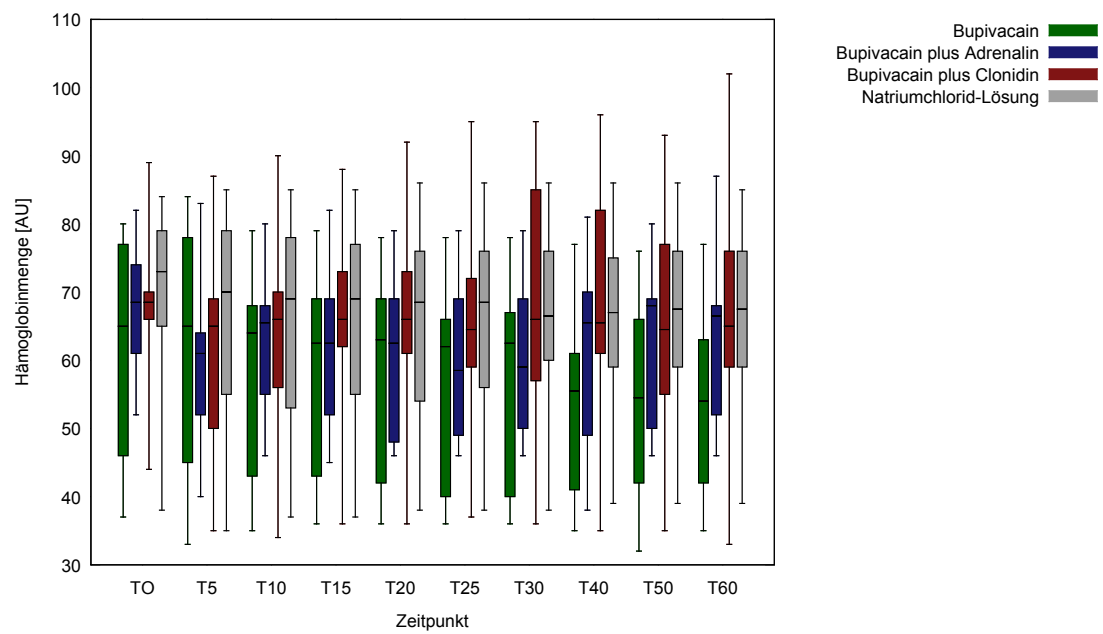


Abbildung 16 – Graphische Darstellung der Daten zur relativen Hämoglobinmenge als Boxplots mit Minimum, Maximum, unterem und oberem Quartil sowie Median.

4 Diskussion

4.1 Bupivacain

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Bupivacain 0,5 % signifikant die nervale Gewebeperfusion des Plexus brachialis reduziert. Der nervale Blutfluss sank nach 30 min bzw. 60 min auf 50 % bzw. 33 % des Ausgangswerts. Nach 60 min ergab sich eine signifikant erniedrigte Hämoglobin-Sauerstoffsättigung von 76 %. Über die Zeit fiel sowohl der nervale Blutfluss als auch die Sauerstoffsättigung nahezu stetig ab. Bei beiden Parametern konnte zwischen den Zeitpunkten T15 und T20 ein kurzer Anstieg beobachtet werden. Die Abnahme von Blutfluss und Sauerstoffsättigung von Zeitpunkt T0 zu Zeitpunkt T60 war statistisch signifikant.

Es liegt eine weitere Studie vor, in der der Einfluss von Bupivacain auf den nervalen Blutfluss untersucht wurde. In dieser konnte Partridge ebenfalls einen Abfall der nervalen Perfusion nach Applikation von Bupivacain 0,5 % nachweisen.[110] Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit zeigte sich in dieser Untersuchung ein anderes zeitliches Verhalten des nervalen Blutflusses. Der nervale Blutfluss sank in den ersten Minuten deutlich ab und erreichte nach 5 min den niedrigsten Wert (71 % des Ausgangswerts).[110] Im weiteren Verlauf bis zum Versuchsende nach 40 min blieb der Blutfluss nahezu stabil bei ca. 75 % des Ausgangswerts. Ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der Studie von Partridge können zwei Faktoren sein. Partridge setzte für die Datenerhebung Ratten als Versuchstiere ein. Es ist davon auszugehen, dass die Nervenpräparation und die Platzierung der Sonde bei kleinen Tieren nur schwer durchführbar ist und es zu Verletzungen des Nervengewebes und Fehlmessungen kommen kann. Weiter erfolgte während der Untersuchung von Partridge keine Überwachung des systemischen Blutdrucks. Low et al. zeigten, dass Schwankungen des systemischen Blutdrucks den nervalen Blutfluss beeinflussen können.[86] Ob in der Studie von Partridge Veränderungen des systemischen Blutdrucks Einfluss auf den nervalen Blutfluss ausgeübt haben, ist nicht zu sagen. Partridge setzte zur Bestimmung des nervalen Blutflusses die Laser-Doppler-Flowmetrie ein. Eine direkte Verbindung der Blutflussmessung mit der Bestimmung der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, ist in der Untersuchung von Partridge nicht möglich. Im Gegensatz zu der Studie von Partridge können mit der vorliegenden Arbeit Aussagen darüber getroffen werden, wie sich eine Reduktion der nervalen Perfusion auf die Sauerstoffversorgung der Nerven auswirken könnte.

Betrachtet man die bisherigen Studienergebnisse zum Einfluss von Lokalanästhetika auf den nervalen Blutfluss, ergibt sich folgende Übersicht. Tetracain führt zu keiner

Beeinflussung des nervalen Blutflusses.[110] Lidocain 0,2 %, 0,5 % bzw. 1 % scheint nur wenig Einfluss zu haben auf die nervale Durchblutung.[95, 109, 110] Eine deutliche perfusionsreduzierende Wirkung weisen Bupivacain (0,25 %, 0,5 %, 0,75 %) und Lidocain 2 % auf.[95, 110] Am stärksten wird der nervale Blutfluss durch Levobupivacain und Ropivacain reduziert.[11] Bei der Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigt sich, dass insbesondere langwirksame Lokalanästhetika den nervalen Blutfluss beeinflussen. So reduzieren Bupivacain 0,5 %, Levobupivacain 0,75 % und Ropivacain 0,75 % den nervalen Blutfluss auf 33 %, 48,3 % bzw. 35,8 % des Ausgangswert.[11]

Ungeklärt ist der Pathomechanismus, wie Lokalanästhetika auf die nervale Mikrozirkulation wirken. Eine direkte Wirkung an der glatten Muskulatur des extrinsischen oder intrinsischen Gefäßsystems könnte eine Vasodilatation und einen gesteigerten nervalen Blutfluss verursachen.[110] Für Lidocain und Procain ist dieser direkt vasodilatierende Effekt bekannt.[2] Demhingegen zeigen Tetracain und Mepivacain dosisabhängig entgegengesetzte Wirkungen auf Blutgefäße.[2] Eine Blockade der die Gefäße versorgenden Nerven könnte zu einer Beeinflussung der nervalen Durchblutung führen. Partridge gibt an, dass eine Blockade dieser Nervi vasorum zu einem Abfall des nervalen Blutflusses führen könnte.[110] Eine Blockade von sympathischen Nervenfasern würde demhingegen zu einer Vasodilatation mit nachfolgender Steigerung des nervalen Blutflusses führen.[98]. Weiter könnten die Effekte von Lokalanästhetika über einen reduzierten Metabolismus vermittelt sein.[11, 110] Es gibt Hinweise darauf, dass Nerven in der Lage sein könnten, ihre Blutversorgung anhand ihres Bedarfs zu regulieren.[18] Eine Nervenblockade würde den Energiebedarf senken und könnte somit zu einem reduzierten nervalen Blutfluss führen.

Zum Zeitpunkt T60 zeigte sich in der Bupivacain-Gruppe eine signifikant erniedrigte Hämoglobin-Sauerstoffsättigung. Obwohl die Sauerstoffsättigung für die Sauerstoffversorgung von Geweben als entscheidender anzusehen ist als der Blutfluss, liegen keine Studien vor, in denen die Auswirkungen von Bupivacain auf die Sauerstoffsättigung von peripheren Nerven untersucht wurden. Die in der Literatur genannten kritischen Grenzwerte für die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung liegen bei 10 % bzw. 15 %.[49, 78] In der Bupivacain-Gruppe wurden diese Grenzwerte zu keinem Zeitpunkt unterschritten.

Bupivacain 0,5 % reduzierte den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung im nervalen Gewebe. Um zu beantworten, ob die gestörte Gewebepfusion zu morphologischen Veränderungen am Nerven führt, müssen andere Studien herangezogen werden. Brummet et al. konnten nachweisen, dass Bupivacain 0,5 % nach 24 h zu einer perineuralen Inflammation führt.[14] Bouaziz et al. untersuchten Nerven histologisch 48 h nach Applikation von Lidocain, Ropivacain bzw. Levobupivacain.[11] In allen Gruppen

konnten leichtgradige Ödeme festgestellt werden. Abhängig von Lokalanästhetikum und Dosis kam es in der Studie von Bouaziz et al. zu einer Abnahme des nervalen Blutflusses auf bis zu 35,8 % des Ausgangswerts. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bei der Verwendung von Bupivacain 0,5 %. Nukada et al. zeigten, dass ein Abfall des nervalen Blutflusses auf ca. 40 % bzw. auf ca. 20 % zu endoneuralen Ödemen bzw. degenerativen Veränderungen führt.[105] In der Studie von Kihara et al. resultierte ein Absinken des nervalen Blutflusses auf 50 % in degenerativen Veränderungen am peripheren Nerv.[64] Für die Studien von Nukada et al. und Kihara et al. ist anzunehmen, dass die hervorgerufene Ischämie länger andauerte als eine Ischämie verursacht durch Lokalanästhetika. Nukada et al. entnahmen die Nerven zur histologischen Untersuchung nach 48 h. Die durch Gefäßligatur hervorgerufene Ischämie bestand über den gesamten Zeitraum. Kihara et al. entnahmen die Nerven zur histologischen Untersuchung nach 7 d. Wie lange die nervale Durchblutung in dieser Studie reduziert war, geht nicht hervor. Aus den Ergebnissen der genannten Studien und denen der vorliegenden Arbeit kann geschlussfolgert werden, dass Bupivacain zu morphologischen Veränderungen am peripheren Nerven führen kann. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen weiterhin, dass die durch Bupivacain ausgelöste Perfusionsstörung eine mögliche Ursache für einen Nervenschaden darstellt. Weitere Untersuchungen zur Korrelation von Ischämieausmaß und histologischen bzw. elektrophysiologischen Auswirkungen sind notwendig.

Vorgeschädigte Nerven zeigen eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Lokalanästhetika.[59] Für die diabetische Neuropathie konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, dass Lokalanästhetika verlängert wirken und dass das Risiko eines Nervenschadens mit der Dauer der Regionalanästhesie korreliert.[77] Bei der diabetischen Neuropathie ist der nervale Blutfluss im Vergleich zur gesunden Kontrolle auf 43 % reduziert.[17] In Ischämie-Modellen an peripheren Nerven wurde gezeigt, dass der histologisch nachweisbare Nervenschaden mit der Dauer der Ischämie korreliert.[71, 91] Ein weiteres Absinken des nervalen Blutflusses sollte vermieden werden. Mit der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Bupivacain einen Abfall der nervalen Durchblutung mit verminderter Sauerstoffversorgung verursacht. Es ist zu vermuten, dass insbesondere bei vorgeschädigten Nerven, wie z.B. bei einer diabetischen Neuropathie, die Anwendung von Bupivacain zu einem Nervenschaden führen könnte.

4.2 Adrenalin

Bupivacain 0,5 % zusammen mit Adrenalin 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ reduzierte den nervalen Blutfluss nach 30 min bzw. 60 min auf 38 % bzw. 41 % des Ausgangswerts. Die Sauerstoffsättigung zu den Zeitpunkten T30 und T60 betrug 85 % bzw. 91 %. Der Vergleich zur Standardgruppe mit Bupivacain zeigte keine signifikanten Unterschiede von nervallem Blutfluss und Sauerstoffsättigung. Der Abfall des nervalen Blutflusses von Zeitpunkt T0 zu Zeitpunkt T60 war statistisch signifikant. Bei der Betrachtung der Einzeldaten findet man für den nervalen Blutfluss ein Minimum von 4 %. Dieses wurde bestimmt zu den Zeitpunkten T25 und T30. Bei 2 der 10 Messreihen kam es nach der Applikation von Bupivacain zusammen mit Adrenalin zu einem deutlichen Abfall der Sauerstoffsättigung auf 11 % bzw. 3 %.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind vereinbar mit publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen. So konnten Bouaziz et al. nachweisen, dass Ropivacain zusammen mit Adrenalin 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ den nervalen Blutfluss nicht stärker reduziert als Ropivacain alleine.[11] Palmer et al. zeigten, dass Adrenalin 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ den Blutfluss nicht beeinflusst.[109] Im Vergleich zur Negativkontrolle senkte in derselben Studie Lidocain 1 % zusammen mit Adrenalin 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ den Blutfluss nur zu einem Zeitpunkt (nach 30 min). Die Studien von Myers et al. und Partridge hingegen ergaben andere Ergebnisse.[95, 110] In diesen senkte Adrenalin (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bzw. 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) den nervalen Blutfluss im Vergleich zur Negativkontrolle signifikant. Weiterhin wurde beobachtet, dass Adrenalin zusammen mit Lidocain den Blutfluss stärker reduziert als Lidocain alleine. Es kann festgestellt werden, dass Adrenalin in Kombination mit Lokalanästhetika, die den nervalen Blutfluss moderat reduzieren (Lidocain), zu einem weiteren Absinken des Blutflusses führt. Zusammen mit Lokalanästhetika, die einen deutlicheren Abfall der nervalen Durchblutung verursachen (Ropivacain, Bupivacain), vermindert es den Blutfluss nicht zusätzlich. Unter der Annahme, dass die Wirkungsverlängerung von Lokalanästhetika durch Adrenalin mit seiner vasokonstriktiven Wirkung zusammenhängt, könnte dies mit klinischen Daten vereinbar sein. Adrenalin führte zu keiner Wirkverlängerung, wenn es mit Ropivacain oder Bupivacain kombiniert wurde.[8, 150] Hingegen konnte es die Wirkung von Lidocain verlängern.[8] Warum Adrenalin ohne Lokalanästhetikum in der einen Studie keine Veränderung des nervalen Blutflusses hervorruft [109], in anderen den Blutfluss reduziert [95, 110], könnte mit verschiedenen Versuchsaufbauten und Messmethoden erklärt werden. So wurden die 3 genannten Studien an Ratten durchgeführt.[95, 109, 110] Wie bereits beschrieben, könnte es aufgrund der Größenverhältnisse zu Schwierigkeiten bei der Nervenpräparation und daraus resultierend zu Fehlmessungen gekommen sein. Palmer et al. setzten zur Bestimmung des nervalen Blutflusses radioaktiv markierte Mi-

krosphären ein.[109] Die Seit-zu-Seit-Differenz war hierbei Grundlage für die statistische Analyse. An den linken Nerven wurde die jeweilige Versuchslösung gegeben, der rechte diente als Kontrolle. Bei der Auswertung des Ausgangswerts (Zeitpunkt 0 kurz vor Auftragen der Testlösung) für alle Gruppen gemeinsam (Natriumchlorid-Lösung, Lidocain, Adrenalin) ergab sich eine Seit-zu-Seit-Differenz. Der Blutfluss des rechten Nervus ischiadicus (Kontrolle) war um 39,7 % niedriger als der des linken Nervs. Diesen Umstand erklären die Autoren mit der Tatsache, dass sowohl die rechte Arteria carotis als auch die rechte Arteria femoralis kanüliert wurden (zur invasiven Blutdruckmessung bzw. zur Injektion der Mikrosphären). Inwiefern die Ergebnisse hierdurch beeinflusst wurden, kann nicht beurteilt werden. In der Studie von Palmer et al. wurde bei den untersuchten Ratten eine kontinuierliche Blutdrucküberwachung durchgeführt.[109] Ein mittlerer arterieller Blutdruck von 60–100 mmHg sei mittels Flüssigkeitssubstitution und Veränderung der Isoflurankonzentration aufrechterhalten worden. Ob der mittlere arterielle Blutdruck in allen Gruppen statistisch einheitlich war, findet keine Erwähnung. In den Untersuchungen von Myers et al. und Partridge wurde der arterielle Blutdruck nicht überwacht.[95, 110] Es bleibt unklar, inwiefern der systemische Blutdruck in diesen Studien die nervale Perfusion beeinflusst hat.

In der vorliegenden Arbeit reduzierte Bupivacain zusammen mit Adrenalin den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung in Einzelfällen deutlich. Die in der Literatur angegebenen kritischen Grenzwerte für die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung (10 % bzw. 15 %) wurden unterschritten.[49, 78] Auch wenn diese Effekte in der statistischen Auswertung zu keiner Signifikanz führten, sollten sie dennoch Beachtung finden. Die Daten sind als Hinweise auf ein mögliches Risiko einer Nervenschädigung durch die Anwendung von Bupivacain mit Adrenalin zu deuten. Mit den Daten der vorliegenden Arbeit kann dies jedoch nicht endgültig belegt werden. Warum die vorliegenden Daten zu keiner statistischen Signifikanz geführt haben, lässt sich möglicherweise mit der Eigenschaft des Mann-Whitney-U-Tests erklären. Als Rangsummen-Test ist dieser Test robust gegenüber Ausreißern. Dies könnte der Grund dafür sein, dass kein signifikanter Unterschied beim Vergleich mit der Bupivacain-Standardgruppe erreicht wurde. Bei einer größeren Fallzahl könnte der Unterschied signifikant werden.

Es wird angenommen, dass Adrenalin durch vasokonstriktorische Effekte die Wirkung von Lokalanästhetika verlängert.[27, 31] So fanden Kroin et al. heraus, dass Prazosin, ein α_1 -Rezeptor-Blocker, die Wirkungsverlängerung von Lidocain durch Adrenalin aufhebt.[76] Bernards et al. zeigten, dass Adrenalin die lokale Lidocain-Clearance senkt. Als Ursache ist anhand dieser Studie ein reduzierter kutaner Blutfluss anzunehmen.[6]. Einige Autoren ziehen andere Ursachen für diese Effekte in Erwägung,

wie zum Beispiel eine eigene analgetische Wirkung bzw. eine verstärkte Aufnahme des Lokalanästhetikums.[31, 96, 103]

4.3 Clonidin

Bupivacain 0,5 % zusammen mit Clonidin 3,75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ senkte in der vorliegenden Studie den nervalen Blutfluss auf 45 % bzw 43 % nach 30 min bzw. 60 min. Die Sauerstoffsättigung wurde zu den Zeitpunkten T30 bzw. T60 bestimmt mit 90 % bzw. 84,5 %. Es wurde im Vergleich zur Standardgruppe mit Bupivacain kein signifikanter Unterschied gefunden hinsichtlich nervalen Blutfluss und Sauerstoffsättigung. Die Verminderung des nervalen Blutflusses von Zeitpunkt T0 zu T60 war statistisch signifikant.

Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich keine Hinweise darauf, dass Clonidin das Risiko für einen ischämischen Nervenschaden erhöht. Werdehausen et al. zeigten in Zellkulturen, dass Clonidin nicht neurotoxisch wirkt. Auch konnte nachgewiesen werden, dass es in klinisch üblicher Dosierung die Neurotoxizität von Lokalanästhetika nicht verstärkt.[152, 156] Clonidin löst am peripheren Nerven über α_2 -Rezeptoren lokale anti-inflammatorische Effekte aus.[81, 121, 122, 123] Es ist zu vermuten, dass Clonidin über diesen Mechanismus neuroprotektiv wirken könnte.[121] Anhand dieser Studienergebnisse ist Clonidin als ein mutmaßlich sicheres Adjuvans bei der peripheren Regionalanästhesie zu betrachten. Clonidin kann eingesetzt werden mit mittellang- bzw. langwirksamen Lokalanästhetika und verlängert deren Wirkung um ca. 2 h.[66, 114] In einer Dosis von 0,5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ bis maximal 150 μg sind keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten.[66]

Für den Wirkmechanismus von Clonidin können pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte angenommen werden. Kopacz et al. zeigten, dass Clonidin die Lidocain-Clearance über eine Reduzierung des kutanen Blutflusses verringert.[68] Bereits in dieser Studie ergaben sich Hinweise auf pharmakodynamische Effekte. Nach Abklingen der sensorischen Blockade konnte in der Gruppe mit Lidocain zusammen mit Clonidin eine niedrigere Lidocainkonzentration gemessen werden als in der Gruppe mit Lidocain alleine. In einer vergleichbaren Studie mit Adrenalin anstelle von Clonidin zeigte sich Gegenteiliges. Die Lidocainkonzentration war in der Gruppe mit Lidocain und Adrenalin bei Wirkende erhöht im Vergleich zur Gruppe mit Lidocain alleine.[6] Kroin et al. konnten zeigen, dass Clonidin über Inhibition von HCN-Kanälen zu einer Wirkverlängerung von Lokalanästhetika führt.[76] Eine Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch Clonidin als einer der pharmakologischen Mechanismen ist anhand der vorliegenden Studie unwahrscheinlich.

4.4 Relative Hämoglobinmenge

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich für die relative Hämoglobinmenge beim Vergleich mit der Bupivacain-Standardgruppe keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass durch Bupivacain alleine oder in Kombination mit den Adjuvantien die arterielle Durchblutung und der venöse Abfluss gleichförmig beeinflusst werden. Wäre dies nicht der Fall, so würde ein Unterschied der relativen Hämoglobinmenge in den verschiedenen Gruppen nachweisbar sein. Eine stärkere Beeinflussung der arteriellen Durchblutung hätte zu einem Abfall der Hämoglobinmenge geführt, eine stärkere Wirkung auf den venösen Abfluss hätte sie reduziert.[78] Auch eine venöse Stase durch Aufbringen der Messsonde kann aufgrund dieser Daten als möglicher Störfaktor ausgeschlossen werden.

4.5 Einfluss der Vitalparameter auf die nervale Mikrozirkulation

In einer Untersuchung an Ratten überprüften Low et al. den Einfluss von Hypoxie, einer respiratorischen Azidose und des systemischen Blutdrucks auf den nervalen Blutfluss.[86] Es konnte hierbei gezeigt werden, dass sich der nervale Blutfluss gleichsinnig mit dem systolischen Blutdruck ändert. Hypoxie führte zu einer reduzierten nervalen Durchblutung, wobei dieser Effekt auf eine resultierende Hypotension und möglicherweise eine Vasokonstriktion zurückgeführt werden konnte. Eine respiratorische Azidose hatte keine Veränderung der nervalen Mikrozirkulation zur Folge.

Die statistischen Auswertungen der vorliegenden Arbeit ergaben keine signifikanten Unterschiede für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) in den einzelnen Gruppen. Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch den systemischen Blutdruck kann weitestgehend ausgeschlossen werden. Zwar wurden keine Blutgasanalysen durchgeführt, doch erfolgte eine kontinuierliche Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung (S_pO_2), mit der jedenfalls drastische Hypoxämien hätten erkannt werden können. Da es sich um gesunde Versuchstiere handelte, ist davon auszugehen, dass bei einer Beatmung mit einer F_iO_2 von 0,25 normale p_aO_2 -Werte vorlagen. Die statistischen Berechnungen zeigten zum einen, dass sich die S_pO_2 in allen Gruppen im Normbereich befand und zum anderen, dass sie sich in den verschiedenen Versuchsgruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Eine Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch systemischen Sauerstoffmangel erscheint folglich unwahrscheinlich. Wie Low et al. darstellen, ist der reduzierte nervale Blutfluss bei Hypoxie zum größten Teil auf eine Hypotension zurückzuführen, deren Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unbeachtet bleiben kann.[86] Zur Überwachung der Ventilation wurde eine Kapnografie durchgeführt und die Beatmungsparameter an einen $etCO_2$ -Wert von 35–45 mmHg angepasst. Ein pathologischer Rechts-links-Shunt im Lungenkreislauf der gesunden Tiere ist nicht anzunehmen, sodass von einer guten Korrelation zwischen $etCO_2$ und p_aCO_2 ausgegangen werden kann. Eine arterielle Hyper- bzw. Hypokapnie ist folglich auszuschließen. Außerdem hat – wie bereits oben erwähnt – zumindest eine respiratorische Azidose durch Hyperkapnie keine Auswirkung auf den nervalen Blutfluss.[86]

4.6 Limitationen

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich Einschränkungen, die es bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten gilt.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Präparation des Plexus brachialis die nervale Mikrozirkulation beeinflusst hat. In einer Arbeit von Sugimoto et al. konnte gezeigt werden, dass es bei anästhesierten Ratten nach operativer Freilegung des Nervus ischiadicus zu einem gesteigerten nervalen Blutfluss in demselben Nerven kommt.[142] Wäre ein solcher Effekt in der vorliegenden Arbeit aufgetreten, würde die Reduzierung des nervalen Blutflusses durch Bupivacain mit bzw. ohne Adjuvantien allenfalls unterschätzt worden sein. Auch könnten Erwärmung oder Druck durch die Messsonde die Durchblutung der Nerven verändert haben. Der Druck der Sonde könnte zu einer venösen Stase geführt haben. Bei der Auswertung der relativen Hämoglobinemenge zeigten sich keine Hinweise für eine solche Stauung. In der Negativkontrollgruppe ist die relative Hämoglobinemenge im Verlauf geringfügig abgefallen. Zum Zeitpunkt T0 lag diese bei 73,0 (65–79). Zum Zeitpunkt T60 ergab sich ein Wert von 67,5 (59–76).

Eine Randomisierung bzw. eine Verblindung konnten nicht realisiert werden. Um die Anzahl der benötigten Versuchstiere gering zu halten, erfolgte zunächst eine Messung mit Natriumchlorid-Lösung. Darauf folgend wurde auf den selben Plexus brachialis eine der Testlösungen gegeben und eine zweite Messung durchgeführt. Dieses Vorgehen kann mit den Ergebnissen von Partridge gerechtfertigt werden.[110] Partridge konnte zeigen, dass Natriumchlorid-Lösung den nervalen Blutfluss nicht verändert. Auch die Daten der vorliegenden Arbeit belegen, dass Natriumchlorid-Lösung den nervalen Blutfluss nicht reduziert. Gleiches gilt für die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung.

Die Versuchslösungen wurden täglich neu angesetzt. Die Vorgaben an Haltbarkeit und Lagerung der Medikamente wurden eingehalten. Ein Wirkverlust, Verwechslungen oder Dosierungsfehler erscheinen vor diesem Hintergrund unwahrscheinlich.

α_1 -Rezeptoren können im Tiermodell eine unterschiedliche Verteilung aufweisen.[80] Dies könnte ein Grund dafür sein, dass Blutgefäße von Schweinen und Menschen verschieden auf Medikamente, wie z.B. Adrenalin, reagieren könnten. Schweine sind geeignete Versuchstiere und werden regelmäßig im Rahmen der translationalen Forschung eingesetzt.[111, 143] Insbesondere werden sie zu Studien am kardiorespiratorischen System verwendet.[111] Nicht zuletzt ist es aufgrund ähnlicher Größenverhältnisse gerechtfertigt, die Ergebnisse dieser Studie auf den Menschen zu übertragen. Zu beachten ist weiter, dass die zur Versuchsdurchführung eingesetzten Tiere wenige Monate alt waren und keine Vorerkrankungen aufwiesen. Es konnte nachgewiesen werden, dass vorgeschädigte Nerven eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber der toxischen Wirkung von Lokalan-

ästhetika zeigen.[59] Regionalanästhesieverfahren werden im klinischen Alltag häufig an älteren und vorerkrankten Patienten eingesetzt. Es ist nicht ohne Weiteres möglich, von der Wirkung von Lokalanästhetika an gesunden peripheren Nerven auf die Effekte an potentiell geschädigten Nerven zu schließen.

4.7 Ausblick

Bei vorgeschädigten Nerven könnte es zu einer deutlicheren Beeinflussung der nervalen Mikrozirkulation kommen als bei gesunden Nerven. So ist z.B. bei der diabetischen Neuropathie der nervale Blutfluss reduziert, die Wirkung von Lokalanästhetika mit und ohne Adjuvanzen ist verlängert und langwirksame Lokalanästhetika bzw. Lokalanästhetika in Kombination mit Adjuvanzen verursachen verstärkt einen Nervenschaden.[17, 77] Bupivacain reduziert den nervalen Blutfluss und sollte daher – insbesondere bei vorbekannter Neuropathie oder prädisponierenden Erkrankungen, wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vaskulitis, Nikotinabusus oder arterieller Hypertension – nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.[149] Wegen des Risikos eines ischämischen Nervenschadens sollten systematische Nachuntersuchungen nach peripheren Regionalanästhesieverfahren im klinischen Alltag durchgeführt werden.

Adrenalin verlängert die Wirkung von kurz- bzw. mittellangwirksamen Lokalanästhetika.[16] Adjuvanzen zur Wirkverlängerung zusammen mit kurz- bzw. mittellangwirksamen Lokalanästhetika zu verwenden, ist nicht sinnvoll.[155] Der Effekt einer prolongierten Wirkung könnte stattdessen mit langwirksamen Lokalanästhetika erzielt werden. Bei langwirksamen Lokalanästhetika zeigt Adrenalin keine wirkungsverlängernden Effekte.[8] Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass Bupivacain zusammen mit Adrenalin in Einzelfällen den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung deutlich reduziert und hierbei vorbeschriebene Grenzwerte unterschritten werden. Die Rechtfertigung von Adrenalin als Adjuvans in der peripheren Regionalanästhesie ist insgesamt in Frage zu stellen.

Aufgrund der antiinflammatorischen bzw. neuroprotektiven Effekte könnte Clonidin Anwendung finden bei Patienten mit vorbestehenden peripheren Neuropathien.[157] Die diabetische Neuropathie ist assoziiert mit inflammatorischen Prozessen. Über eine Aktivierung verschiedener Kinasen und der Expression des Transkriptionsfaktors NF- κ B kommt es zu einem Anstieg von Interleukin-1 β , Interleukin-2, Interleukin-6, TNF- α und weiteren Entzündungsmediatoren.[113] Nach induziertem Nervenschaden bzw. induzierter Neuritis verhindert Clonidin den Anstieg dieser Zytokine.[81, 121, 123] Darüber hinaus ist bei der diabetischen Neuropathie der nervale Blutfluss erniedrigt.[17] Die vorliegende Arbeit konnte nachweisen, dass der Blutfluss durch Clonidin nicht weiter reduziert wird. Dies gilt zumindest für die Anwendung mit Bupivacain. Eine weitere Schädigung des Nerven durch Ischämie ist somit nicht zu erwarten.

Ein aktueller Trend ist die Anwendung von Dexamethason als Adjuvans bei peripheren Nervenblockaden.[155] In einer Metaanalyse von Albrecht et al. konnte gezeigt werden, dass Dexamethason nach perineuraler Applikation die Dauer von peripheren Nervenblo-

ckaden verlängert.[1] Ob es sich um lokale oder systemische Effekte handelt, ist unklar. Desmet et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Dexamethason perineural die Wirkdauer von Ropivacain bei einem interskalenären Plexusblock gleichermaßen verlängert wie Dexamethason systemisch.[25] In einer Untersuchung von Rahangdale et al. verlängerte Dexamethason intravenös die Blockadedauer einer Ischiadicusblockade zusammen mit Bupivacain und Adrenalin in gleichem Maße wie Dexamethason perineural.[117] Wiesmann et al. erachten die intravenöse Gabe von Dexamethason zur Wirkverlängerung von langwirksamen Lokalanästhetika als sinnvoll.[155] Über die systemische Gabe kann sowohl die potentielle Neurotoxizität als auch ein „Off-label-use“ vermieden werden. Zusätzlich wirkt Dexamethason prophylaktisch hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen. Eine weitere Alternative zu den in der vorliegenden Studie untersuchten Adjuvantien könnte der selektive α_2 -Rezeptor-Agonist Dexmedetomidin darstellen. Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass Dexmedetomidin die Wirkung von Lokalanästhetika bei peripheren Nervenblockaden verlängern kann.[66] Ähnlich wie Clonidin können für Dexmedetomidin neuroprotektive Effekte angenommen werden.[14, 90]

Weitere Forschung auf dem Gebiet der Regionalanästhesie ist notwendig, um die Ursachen des Nervenschadens genauer zu erklären und damit für eine verbesserte Patientensicherheit zu sorgen.

Vor allem in der Bupivacain-Gruppe zeigte sich ein nahezu stetiger Abfall des nervalen Blutflusses. Eine konstante Phase oder eine Erholung der Durchblutung konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Es sind weitere Studien vonnöten, die das langfristige Verhalten der nervalen Mikrozirkulation nach Applikation von Bupivacain und anderen Lokalanästhetika bis zu deren Wirkende untersuchen. Hierbei sollte beantwortet werden, wann sich ein Minimum einstellt und ob sich die nervale Durchblutung erholt. Dies ist insbesondere wichtig, da eine Korrelation zwischen Dauer der Ischämie und Grad des Nervenschadens besteht.[72, 91]

Die vorliegende Studie ist die einzig bekannte Arbeit, die den Einfluss von Lokalanästhetika auf die nervale Sauerstoffsättigung untersucht. In weiteren Arbeiten sollte überprüft werden, wie andere Lokalanästhetika eventuell in Kombination mit Adjuvantien die Sauerstoffversorgung von peripheren Nerven beeinflussen. Es sollte sich auf die Wirkstoffe konzentriert werden, die bekanntermaßen zu einer deutlichen Reduktion des nervalen Blutflusses führen, wie Bupivacain, Lidocain, Levobupivacain und Ropivacain.[11, 95, 110]

In zukünftigen Studien muss überprüft werden, ob insbesondere die Abfälle des nervalen Blutflusses bzw. der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung nach Applikation von Bupivacain mit Adrenalin zu ischämischen Nervenschäden führen. Es ist notwendig, die

Nerven zu entnehmen und histologisch zu untersuchen. Auch könnten zuvor durchgeführte elektrophysiologische Untersuchungen weitere Einblicke in die Pathophysiologie einer eventuell resultierenden nervalen Dysfunktion ergeben. In der Klinik häufig eingesetzte Lokalanästhetika sollten in die Studien mit eingeschlossen werden. Überprüft werden sollten auch die Auswirkungen einer langandauernden, mehrtägigen Exposition der Nerven gegenüber Lokalanästhetika, wie sie zum Beispiel bei Kathetertechniken vorkommt.

Neben dem Effekt von Lokalanästhetika und Adjuvanzien auf die nervale Mikrozirkulation sollte in nachfolgenden Studien untersucht werden, wie diese Medikamente Einfluss nehmen auf die Durchblutungssituation der die Nerven umgebenden Gewebe. Durch die gegenwärtig zunehmende Anwendung von beispielsweise Bauchwandblockaden, bei denen größere Mengen von Lokalanästhetika zwischen Muskelfaszien injiziert werden, sind diese Bindegewebe durch potentielle Perfusionsstörungen gefährdet. Insbesondere sollten die Auswirkungen auf die Muskulatur untersucht werden, da diese empfindlicher auf Ischämien reagiert als Nervengewebe.[73] Es sollte geklärt werden, ob es durch Medikamenteneinwirkung zu einer Schädigung dieser Gewebe kommen kann. Desweiteren können Hinweise gesammelt werden, wie Adjuvanzien zu einer Wirkverlängerung führen, vor allem wenn durchblutungsreduzierende Effekte in der Muskulatur nachgewiesen werden können.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung auf Deutsch

5.1.1 Einleitung

Die Regionalanästhesie und insbesondere die peripheren Nervenblockaden haben in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Aufgrund der steigenden Zahl rücken die Komplikationen dieser Verfahren in den Mittelpunkt. Eine Komplikation der peripheren Regionalanästhesie ist der Nervenschaden ausgelöst durch eine Ischämie des Nervengewebes. Die Blutversorgung von peripheren Nerven erfolgt über ein dichtes Kapillarnetz im Endoneurium. Dieses intrinsische Gefäßsystem ist über Anastomosen mit dem extrinsischen Gefäßsystem im Epineurium verbunden. Sowohl Lokalanästhetika als auch die Adjuvantien Adrenalin und Clonidin können Einfluss nehmen auf die lokale Mikrozirkulation. Mit der Kombination von Laser-Doppler-Flowmetrie und Spektrophotometrie können nervaler Blutfluss und Hämoglobin-Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation orts- und zeitgleich bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern Bupivacain alleine bzw. in Kombination mit den Adjuvantien Clonidin und Adrenalin die Mikrozirkulation von peripheren Nerven beeinflusst.

5.1.2 Material und Methoden

An narkotisierten Schweinen wurde der Plexus brachialis freigelegt. Die Parameter der Mikrozirkulation (nervaler Blutfluss, Hämoglobin-Sauerstoffsättigung, relative Hämoglobinmenge) wurden aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase von 10 min wurde 1 ml einer der Versuchslösungen aufgebracht. In der Standardgruppe war dies Bupivacain 0,5 %, in den Interventionsgruppen Bupivacain 0,5 % mit Adrenalin 10 µg/ml (1:100 000) und Bupivacain 0,5 % zusammen mit Clonidin 3,75 µg/ml. In der Negativkontrollgruppe wurde isotone Natriumchlorid-Lösung verwendet. Die Messung wurde für weitere 60 min fortgeführt. Die statistische Auswertung der Parameter für die nervale Mikrozirkulation erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Daten der Interventionsgruppen und der Negativkontrollgruppe wurden mit denen der Bupivacain-Standardgruppe verglichen. Für nervalen Blutfluss und Hämoglobin-Sauerstoffsättigung wurde zusätzlich eine Signifikanztestung innerhalb der Gruppen mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Die Verteilung der Vitalparameter (mittlerer arterieller Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz) wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests ausgewertet.

5.1.3 Ergebnisse

Bupivacain 0,5 % reduzierte signifikant den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung im Vergleich zur Negativkontrolle. Beim Vergleich der Interventionsgruppen (Adrenalin, Clonidin) mit der Standardgruppe (Bupivacain) ergab sich für den nervalen Blutfluss und die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung kein signifikanter Unterschied. Die relative Hämoglobinmenge wurde durch Bupivacain alleine oder in Kombination mit den Adjuvantien im Vergleich zur Negativkontrolle nicht beeinflusst. In Einzelfällen folgten auf die Applikation von Bupivacain mit Adrenalin deutliche Abfälle des nervalen Blutflusses und der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung.

5.1.4 Schlussfolgerung

Bupivacain reduzierte sowohl den nervalen Blutfluss als auch die Sauerstoffsättigung im peripheren Nervengewebe. Die Adjuvantien Adrenalin und Clonidin führten zu keiner weiteren Abnahme von nervaltem Blutfluss und Hämoglobin-Sauerstoffsättigung im Vergleich zu Bupivacain alleine. Clonidin verlängert die Wirkung von langwirksamen Lokalanästhetika. Dies macht Clonidin zu einem sicheren und geeigneten Adjuvans in der peripheren Regionalanästhesie. Nach Applikation von Adrenalin ist es in Einzelfällen zu deutlichen Abfällen von nervaltem Blutfluss und Hämoglobin-Sauerstoffsättigung gekommen. Trotz fehlender Signifikanz ist von einem potentiellen Risiko für ischämische Nervenschäden auszugehen. Adrenalin verlängert die Wirkung von langwirksamen Lokalanästhetika nicht. Die Rechtfertigung für Adrenalin als Adjuvans in der peripheren Regionalanästhesie ist zweifelhaft.

5.2 Summary

5.2.1 Background

Regional anesthesia and especially peripheral nerve blocks have become increasingly important in past years. Due to increasing numbers, the complications of these techniques have attracted more and more attention. A complication of peripheral nerve blocks is the nerve injury caused by an ischemia of the nerve tissue. The vascular supply to peripheral nerves is derived by a dense capillary network in the endoneurium. This intrinsic vascular system anastomoses with the extrinsic vascular system in the epineurium. Both local anesthetics and the adjuncts, epinephrine and clonidine, can affect the local microcirculation. With the combination of laser Doppler flowmetry and spectrophotometry, nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation in microcirculation can be determined in the same place at the same time. The present study investigated the effects of bupivacaine alone or in combination with the adjuncts, epinephrine and clonidine, on the nerval microcirculation.

5.2.2 Methods

Brachial plexus was exposed in anaesthetised swine. The parameters of microcirculation (nerve blood flow, hemoglobin oxygen saturation, relative hemoglobin amount) were recorded. After 10 min for stabilization, 1 ml of one of the experimental solutions was applied locally. In the standard group, this was bupivacaine 0.5 %, in the intervention groups, bupivacaine 0.5 % with epinephrine 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1:100 000) and bupivacaine 0.5 % together with clonidine 3.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$. In the negative control group isotonic sodium chloride solution was used. The study was continued for an additional 60 min. The statistical tests for the parameters of nerval microcirculation were performed with the Mann-Whitney-U test. The data of the intervention groups and the negative control group were compared with those of the bupivacaine standard group. For nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation, a significance test was also carried out within the groups with the Wilcoxon signed-rank test. The distribution of the vital parameters (mean arterial blood pressure, peripheral oxygen saturation and heart rate) was analysed using the Kruskal-Wallis test.

5.2.3 Results

Bupivacaine 0.5 % significantly reduced nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation compared to negative control. Comparing the intervention groups (epinephrine,

clonidine) with the standard group (bupivacaine), no significant differences were found for nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation. The relative hemoglobin amount was not affected by bupivacaine alone or in combination with the adjuncts compared to the negative control. In individual cases, the application of bupivacaine with epinephrine resulted in marked reductions of nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation.

5.2.4 Conclusion

Bupivacaine reduced both nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation in peripheral nerves. The adjuncts, epinephrine and clonidine, did not lead to any further decrease in nerve blood flow or hemoglobin oxygen saturation compared to bupivacaine alone. Clonidine prolongs the effect of long-acting local anesthetics. This makes clonidine a safe and appropriate adjunct in peripheral nerve blocks. Application of epinephrine led in individual cases to marked decreases of nerve blood flow and hemoglobin oxygen saturation. Despite a lack of statistical significance, a potential risk for ischemic nerve injury can be assumed. Epinephrine does not prolong the effect of long-acting local anesthetics. The eligibility for epinephrine as an adjunct in peripheral nerve blocks is questionable.

6 Literatur

- [1] E. Albrecht, C. Kern, and K. R. Kirkham. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia*, 70(1):71–83, 2015.
- [2] B. M. Altura and B. T. Altura. Effects of local anesthetics, antihistamines, and glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular smooth muscle. *Anesthesiology*, 41(2):197–214, 1974.
- [3] K. Axelsson and A. Gupta. Local anaesthetic adjuvants: neuraxial versus peripheral nerve block. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(5):649–654, 2009.
- [4] A. Bauer, D. Bruegger, and F. Christ. Microcirculatory monitoring of sepsis. *Der Anästhesist*, 54(12):1163–1175, 2005.
- [5] S. Beckert, M. B. Witte, A. Königsrainer, and S. Coerper. The impact of the micro-lightguide o2c for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes care*, 27(12):2863–2867, 2004.
- [6] C. M. Bernards and D. J. Kopacz. Effect of epinephrine on lidocaine clearance in vivo: a microdialysis study in humans. *Anesthesiology*, 91(4):962–968, 1999.
- [7] J. Biscopig and M. B. Bachmann-Mennenga. Local anesthetics from ester to isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther (Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS)*, 35(5):285–292, 2000.
- [8] A. P. Boezaart, Y. Zasimovich, and H. K. Parvataneni. Long-acting local anesthetic agents and additives: snake oil, voodoo, or the real deal? *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 16(1):13–17, 2015.
- [9] A. Borgeat and S. Blumenthal. Nerve injury and regional anaesthesia. *Current opinion in anaesthesiology*, 17(5):417–421, 2004.
- [10] A. Borgeat and G. Ekatodramis. Nerve injury associated with regional anesthesia. *Current topics in medicinal chemistry*, 1(3):199–203, 2001.
- [11] H. Bouaziz, G. Iohom, J.-P. Estèbe, W. M. Campana, and R. R. Myers. Effects of levobupivacaine and ropivacaine on rat sciatic nerve blood flow. *British journal of anaesthesia*, 95(5):696–700, 2005.

- [12] R. Brull, A. Hadzic, M. A. Reina, and M. J. Barrington. Pathophysiology and etiology of nerve injury following peripheral nerve blockade. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40(5):479–490, 2015.
- [13] R. Brull, C. J. L. McCartney, V. W. S. Chan, and H. El-Beheiry. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesthesia and analgesia*, 104(4):965–974, 2007.
- [14] C. M. Brummett, M. A. Norat, J. M. Palmisano, and R. Lydic. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology*, 109(3):502–511, 2008.
- [15] C. M. Brummett, A. K. Padda, F. S. Amodeo, K. B. Welch, and R. Lydic. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology*, 111(5):1111–1119, 2009.
- [16] C. M. Brummett and B. A. Williams. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *International anesthesiology clinics*, 49(4):104–116, 2011.
- [17] N. A. Calcutt, M. C. Jorge, T. L. Yaksh, and S. R. Chaplan. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain*, 68(2–3):293–299, 1996.
- [18] S. Celtek, N. E. Cameron, M. A. Cotter, and A. Muneer. Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation endproducts. *International journal of impotence research*, 25(1):1–6, 2013.
- [19] S. Choi, R. Rodseth, and C. J. McCartney. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia*, 112(3):427–439, 2014.
- [20] J. F. Clark and G. Pyne-Geithman. Vascular smooth muscle function: The physiology and pathology of vasoconstriction. *Pathophysiology*, 12(1):35–45, 2005.
- [21] G. Crosby. Local spinal cord blood flow and glucose utilization during spinal anesthesia with bupivacaine in conscious rats. *Anesthesiology*, 63(1):55–60, 1985.

- [22] P. Cuvillon, E. Nouvellon, J. Ripart, J.-C. Boyer, L. Dehour, A. Mahamat, J. L'Hermite, C. Boisson, N. Vialles, J. Y. Lefrant, and de La Coussaye, Jean Emmanuel. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: A double-blind randomized study. *Anesthesia & Analgesia*, 108(2):641–649, 2009.
- [23] D. de Backer, K. Donadello, and D. O. Cortes. Monitoring the microcirculation. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(5):361–366, 2012.
- [24] D. de Backer, G. Ospina-Tascon, D. Salgado, R. Favory, J. Creteur, and J.-L. Vincent. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Medicine*, 36(11):1813–1825, 2010.
- [25] M. Desmet, H. Braems, M. Reynvoet, S. Plasschaert, J. van Cauwelaert, H. Pottel, S. Carlier, C. Missant, and M. van de Velde. I.v. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Anaesthesia*, 111(3):445–452, 2013.
- [26] D. Drenckhahn, E. Asan, and A. Benninghoff, editors. *Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*, volume makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie / Benninghoff; Drenckhahn ; Bd. 2 of *Anatomie*. Elsevier Urban & Fischer, München, 16., völlig neu bearb. Aufl. edition, 2004.
- [27] A. Dullenkopf and A. Borgeat. Local anesthetics. differences and similarities in the "-cains". *Der Anästhesist*, 52(4):329–340, 2003.
- [28] J.-P. Estebe and A. Atchabahian. The nerve: A fragile balance between physiology and pathophysiology. *European journal of anaesthesiology*, 34(3):118–126, 2017.
- [29] S. J. Farber, M. Saheb-Al-Zamani, L. Zieske, O. Laurido-Soto, A. Bery, D. Hunter, P. Johnson, and S. E. Mackinnon. Peripheral nerve injury after local anesthetic injection. *Anesthesia and analgesia*, 117(3):731–739, 2013.
- [30] T. Forst, C. Hohberg, E. Tarakci, S. Forst, P. Kann, and A. Pfützner. Reliability of lightguide spectrophotometry (o2c) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of diabetes science and technology*, 2(6):1151–1156, 2008.

- [31] J. G. Forster and P. H. Rosenberg. Clinically useful adjuvants in regional anaesthesia. *Current opinion in anaesthesiology*, 16(5):477–486, 2003.
- [32] K. H. Frank, M. Kessler, K. Appelbaum, and W. Dümmler. The erlangen micro-lightguide spectrophotometer empho i. *Physics in medicine and biology*, 34(12):1883–1900, 1989.
- [33] J. Gadsden, K. Gratenstein, and A. Hadzic. Intraneural injection and peripheral nerve injury. *International Anesthesiology Clinics*, 48(4):107–115, 2010.
- [34] P. Gautier, C. Vandepitte, C. Ramquet, M. DeCoopman, D. Xu, and A. Hadzic. The minimum effective anesthetic volume of 0.75% ropivacaine in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Anesthesia & Analgesia*, 113(4):951–955, 2011.
- [35] S. Geuna, S. Raimondo, G. Ronchi, F. Di Scipio, P. Tos, K. Czaja, and M. Fornaro. Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *International review of neurobiology*, 87:27–46, 2009.
- [36] T. Gordh, JR, U. Feuk, and K. Norlen. Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. *Anesthesia and analgesia*, 65(12):1312–1318, 1986.
- [37] W. Groner, J. W. Winkelman, A. G. Harris, C. Ince, G. J. Bouma, K. Messmer, and R. G. Nadeau. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nature Medicine*, 5(10):1209–1212, 1999.
- [38] S. Guimaraes and D. Moura. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacological reviews*, 53(2):319–356, 2001.
- [39] J. P. Guinard, R. L. Carpenter, and R. C. Morell. Effect of local anesthetic concentration on capillary blood flow in human skin. *Regional anesthesia*, 17(6):317–321, 1992.
- [40] I. Haller, B. Hausott, B. Tomaselli, C. Keller, L. Klimaschewski, P. Gerner, and P. Lirk. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun n-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(5):1024–1033, 2006.

- [41] J. E. Heavner. Local anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20(4):336–342, 2007.
- [42] F. Heid, B. Jage, and J. Jage. Current practice in regional anaesthesia in germany. *European journal of anaesthesiology*, 23(4):346–350, 2006.
- [43] L. Hein. The alpha 2-adrenergic receptors: molecular structure and in vivo function. *Zeitschrift fur Kardiologie*, 90(9):607–612, 2001.
- [44] D. A. L. Hoff, H. Gregersen, and J. G. Hatlebakk. Mucosal blood flow measurements using laser doppler perfusion monitoring. *World journal of gastroenterology : WJG*, 15(2):198–203, 2009.
- [45] F. Hölzle, D. J. Loeffelbein, D. Nolte, and K.-D. Wolff. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*, 34(1):25–33, 2006.
- [46] F. Hölzle, D. A. Mitchell, A. Rau, J. Palisaar, D. J. Loeffelbein, J. Noldus, A. Hoh-eisel, T. Mücke, M. Kesting, and K.-D. Wolff. Assessment of the perfusion and morbidity of the buccal mucosal donor site for grafting of urethral strictures. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*, 40(1):47–50, 2012.
- [47] F. Hölzle, A. Rau, D. J. Loeffelbein, T. Mücke, M. R. Kesting, and K.-D. Wolff. Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(1):21–28, 2010.
- [48] F. Hölzle, A. Rau, S. Swaid, D. J. Loeffelbein, D. Nolte, and K.-D. Wolff. Simultanes nichtinvasives monitoring mit laser-doppler-flussmessung und gewebespektrometrie bei fasziokutanen radialislappen und osteokutanen fibulatransplantaten. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 9(5):290–299, 2005.
- [49] F. Hölzle, S. Swaid, D. Nolte, and K. D. Wolff. Nutritive perfusion at donor site after microvascular fibula transfer. *Microsurgery*, 23(4):306–312, 2003.
- [50] T. T. Horlocker, D. J. Wedel, J. C. Rowlingson, F. K. Enneking, S. L. Kopp, H. T. Benzon, D. L. Brown, J. A. Heit, M. F. Mulroy, R. W. Rosenquist, M. Tryba, and C.-S. Yuan. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35(1):64–101, 2010.

- [51] A. Humeau, W. Steenbergen, H. Nilsson, and T. Stromberg. Laser doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches. *Medical & biological engineering & computing*, 45(5):421–435, 2007.
- [52] S. Ibrahim, N. D. Harris, M. Radatz, F. Selmi, S. Rajbhandari, L. Brady, J. Jakubowski, and J. D. Ward. A new minimally invasive technique to show nerve ischaemia in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 42(6):737–742, 1999.
- [53] S. Ibrahim, E. A. Laude, D. Bee, S. Eaton, J. D. Ward, and N. D. Harris. Combined microlightguide spectrophotometry and microendoscopy for measurement of oxygen saturation in peripheral nerves. *Physiological measurement*, 20(1):65–73, 1999.
- [54] C. Idestrup, M. Sawhney, C. Nix, and A. Kiss. The incidence of hematoma formation in patients with continuous femoral catheters following total knee arthroplasty while receiving rivaroxaban as thromboprophylaxis: an observational study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 39(5):414–417, 2014.
- [55] H. Iida, H. Ohata, M. Iida, Y. Watanabe, and S. Dohi. Direct effects of alpha1- and alpha2-adrenergic agonists on spinal and cerebral pial vessels in dogs. *Anesthesiology*, 91(2):479–485, 1999.
- [56] H. Iida, J. D. Schmelzer, A. M. Schmeichel, Y. Wang, and P. A. Low. Peripheral nerve ischemia: reperfusion injury and fiber regeneration. *Experimental Neurology*, 184(2):997–1002, 2003.
- [57] H. Iida, Y. Watanabe, S. Dohi, and T. Ishiyama. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology*, 87(1):75–81, 1997.
- [58] L. Isaac. Clonidine in the central nervous system: site and mechanism of hypotensive action. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2 Suppl 1:S5–19, 1980.
- [59] C. L. Jeng, T. M. Torrillo, and M. A. Rosenblatt. Complications of peripheral nerve blocks. *British journal of anaesthesia*, 105 Suppl 1:i97–107, 2010.
- [60] R. A. Johns, W. C. Seyde, C. A. DiFazio, and D. E. Longnecker. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. *Anesthesiology*, 65(2):186–191, 1986.
- [61] E. O. Johnson, M. Vekris, T. Demesticha, and P. N. Soucacos. Neuroanatomy of the brachial plexus: normal and variant anatomy of its formation. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, 32(3):291–297, 2010.

- [62] M. Kihara and P. A. Low. Regulation of rat nerve blood flow: role of epineurial alpha-receptors. *The Journal of physiology*, 422:145–152, 1990.
- [63] M. Kihara, A. Weerasuriya, and P. A. Low. Endoneurial blood flow in rat sciatic nerve during development. *The Journal of physiology*, 439:351–360, 1991.
- [64] M. Kihara, P. J. Zollman, J. D. Schmelzer, and P. A. Low. The influence of dose of microspheres on nerve blood flow, electrophysiology, and fiber degeneration of rat peripheral nerve. *Muscle & Nerve*, 16(12):1383–1389, 1993.
- [65] L. Kirchmair, M. Strohle, W. N. Loscher, J. Kreutziger, W. G. Voelckel, and P. Lirk. Neurophysiological effects of needle trauma and intraneural injection in a porcine model: a pilot study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 60(3):393–399, 2016.
- [66] M. A. Kirksey, S. C. Haskins, J. Cheng, S. S. Liu, and C. Schwentner. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: A systematic qualitative review. *PLOS ONE*, 10(9):e0137312, 2015.
- [67] R. Klinke and C. Bauer. *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, 5 edition, 2005.
- [68] D. J. Kopacz and C. M. Bernards. Effect of clonidine on lidocaine clearance in vivo: a microdialysis study in humans. *Anesthesiology*, 95(6):1371–1376, 2001.
- [69] D. J. Kopacz, R. L. Carpenter, and D. C. Mackey. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology*, 71(1):69–74, 1989.
- [70] I. J. Kopin. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacological reviews*, 37(4):333–364, 1985.
- [71] J. K. Korthals, M. A. Korthals, and H. M. Wisniewski. Peripheral nerve ischemia: Part 2. accumulation of organelles. *Annals of Neurology*, 4(6):487–498, 1978.
- [72] J. K. Korthals, T. Maki, and M. A. Gieron. Nerve and muscle vulnerability to ischemia. *Journal of the Neurological Sciences*, 71(2-3):283–290, 1985.
- [73] J. K. Korthals and H. M. Wiśniewski. Peripheral nerve ischemia: Part 1. experimental model. *Journal of the Neurological Sciences*, 24(1):65–76, 1975.
- [74] R. Kozody, B. Ong, R. J. Palahniuk, J. G. Wade, M. O. Cumming, and W. R. Puc-ci. Subarachnoid bupivacaine decreases spinal cord blood flow in dogs. *Canadian Anaesthetists’ Society journal*, 32(3 Pt 1):216–222, 1985.

- [75] J. D. Kristensen, R. Karlsten, and T. Gordh. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 42(6):685–690, 1998.
- [76] J. S. Kroin, A. Buvanendran, D. R. Beck, J. E. Topic, D. E. Watts, and K. J. Tuman. Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats is mediated via the hyperpolarization-activated cation current, not by alpha-adrenoreceptors. *Anesthesiology*, 101(2):488–494, 2004.
- [77] J. S. Kroin, A. Buvanendran, D. K. Williams, B. Wagenaar, M. Moric, K. J. Tuman, and J. M. Kerns. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35(4):343–350, 2010.
- [78] A. Krug. Microcirculation and oxygen supply of tissue: method of so-called 02c. *Phlebologie*, 36:300–312, 2007.
- [79] T. D. Lagerlund and P. A. Low. Mathematical modeling of hydrogen clearance blood flow measurements in peripheral nerve. *Computers in biology and medicine*, 24(2):77–89, 1994.
- [80] S. Z. Langer and P. E. Hicks. Alpha-adrenoreceptor subtypes in blood vessels: physiology and pharmacology. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 6 Suppl 4:S547–58, 1984.
- [81] P. M. Lavand’homme and J. C. Eisenach. Perioperative administration of the alpha2-adrenoceptor agonist clonidine at the site of nerve injury reduces the development of mechanical hypersensitivity and modulates local cytokine expression. *Pain*, 105(1-2):247–254, 2003.
- [82] S. K. Lee and S. W. Wolfe. Peripheral nerve injury and repair. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 8(4):243–252, 2000.
- [83] B. A. Levine, K. R. Sirinek, and H. V. r. Gaskill. The radiolabeled microsphere technique in gut blood flow measurement—current practice. *The Journal of surgical research*, 37(3):241–255, 1984.
- [84] H.-G. Liebich. *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel*. Schattauer, Stuttgart, New York and NY, 5 edition, 2010.

- [85] G. A. Liguori. Complications of regional anesthesia: nerve injury and peripheral neural blockade. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 16(1):84–86, 2004.
- [86] P. A. Low and R. R. Tuck. Effects of changes of blood pressure, respiratory acidosis and hypoxia on blood flow in the sciatic nerve of the rat. *The Journal of physiology*, 347:513–524, 1984.
- [87] R. Ma, X. Wang, C. Lu, C. Li, Y. Cheng, G. Ding, L. Liu, and Z. Ding. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine–serine protein kinase b-dependent mechanism. *Neuroscience*, 167(2):329–342, 2010.
- [88] H. G. Machens, P. Mailander, M. Kremer, R. Reimer, and A. Berger. Techniques for postoperative monitoring of tissue circulation after free microvascular tissue transplantation. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie*, 31(2):107–112, 1999.
- [89] H. G. Machens, N. Pallua, P. Mailaender, J. Pasel, K. H. Frank, R. Reimer, and A. Berger. Measurements of tissue blood flow by the hydrogen clearance technique (hct): a comparative study including laser doppler flowmetry (ldf) and the erlangen micro-lightguide spectrophotometer (empho). *Microsurgery*, 16(12):808–817, 1995.
- [90] C. Maier, G. K. Steinberg, G. H. Sun, G. T. Zhi, and M. Maze. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 79(2):306–312, 1993.
- [91] J. Makitie and H. Teravainen. Peripheral nerve injury and recovery after temporary ischemia. *Acta neuropathologica*, 37(1):55–63, 1977.
- [92] C. J. L. McCartney, E. Duggan, and E. Apatu. Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blockade? a qualitative systematic review of the literature. *Regional anesthesia and pain medicine*, 32(4):330–338, 2007.
- [93] A. P. Mizisin and A. Weerasuriya. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathologica*, 121(3):291–312, 2011.
- [94] T. Mücke, K.-D. Wolff, A. Rau, V. Kehl, D. A. Mitchell, and T. Steiner. Autonomization of free flaps in the oral cavity: A prospective clinical study. *Microsurgery*, 32(3):201–206, 2012.

- [95] R. R. Myers and H. M. Heckman. Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology*, 71(5):757–762, 1989.
- [96] J. M. Neal. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: Neurotoxicity and neural blood flow. *Regional anesthesia and pain medicine*, 28(2):124–134, 2003.
- [97] J. M. Neal, J. C. Gerancher, J. R. Hebl, B. M. Ilfeld, C. J. L. McCartney, C. D. Franco, and Q. H. Hogan. Upper extremity regional anesthesia: essentials of our current understanding, 2008. *Regional anesthesia and pain medicine*, 34(2):134–170, 2009.
- [98] S. H. Nelson and O. S. Steinsland. Variable effects of lidocaine, mepivacaine and bupivacaine on neurovascular transmission. *Anesthesiology*, 69(Supplement):140, 1988.
- [99] D. J. Newton. Vasoactive characteristics of bupivacaine and levobupivacaine with and without adjuvant epinephrine in peripheral human skin. *British Journal of Anaesthesia*, 94(5):662–667, 2005.
- [100] D. J. Newton, D. Burke, F. Khan, G. A. McLeod, J. J. Belch, M. McKenzie, and J. Bannister. Skin blood flow changes in response to intradermal injection of bupivacaine and levobupivacaine, assessed by laser doppler imaging. *Regional anesthesia and pain medicine*, 25(6):626–631, 2000.
- [101] D. J. Newton, G. A. McLeod, F. Khan, and J. J. F. Belch. The effect of adjuvant epinephrine concentration on the vasoactivity of the local anesthetics bupivacaine and levobupivacaine in human skin. *Regional anesthesia and pain medicine*, 29(4):307–311, 2004.
- [102] R. Nickel and E. Seiferle. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Parey, Berlin [u.a.], 1975.
- [103] G. Niemi. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best practice & research*, 19(2):229–245, 2005.
- [104] H. Nukada. Ischemia and diabetic neuropathy. *Handbook of clinical neurology*, 126:469–487, 2014.

- [105] H. Nukada, H. C. Powell, and R. R. Myers. Spatial distribution of nerve injury after occlusion of individual major vessels in rat sciatic nerves. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 52(5):452–459, 1993.
- [106] A. N. Obeid, N. J. Barnett, G. Dougherty, and G. Ward. A critical review of laser doppler flowmetry. *Journal of medical engineering & technology*, 14(5):178–181, 1990.
- [107] S. L. Orebaugh and B. A. Williams. Brachial plexus anatomy: normal and variant. *TheScientificWorldJournal*, 9:300–312, 2009.
- [108] M. Oualha, S. Urien, O. Spreux-Varoquaux, A. Bordessoule, I. D’Agostino, P. Pouard, and J.-M. Tréluyer. Pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of epinephrine to prevent post-operative low cardiac output syndrome in children. *Critical Care*, 18(1):R23, 2014.
- [109] G. M. Palmer, B. E. Cairns, S. L. Berkes, P. S. Dunning, G. A. Taylor, and C. B. Berde. The effects of lidocaine and adrenergic agonists on rat sciatic nerve and skeletal muscle blood flow in vivo. *Anesthesia and analgesia*, 95(4):1080–1086, 2002.
- [110] B. L. Partridge. The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow. *Anesthesiology*, 75(2):243–250, 1991.
- [111] D. Pehbock, H. Dietrich, G. Klima, P. Paal, K. H. Lindner, and V. Wenzel. Anesthesia in swine: Optimizing a laboratory model to optimize translational research. *Der Anästhesist*, 64(1):65–70, 2015.
- [112] S. Pina-Oviedo and C. Ortiz-Hidalgo. The normal and neoplastic perineurium: a review. *Advances in anatomic pathology*, 15(3):147–164, 2008.
- [113] R. Pop-Busui, L. Ang, C. Holmes, K. Gallagher, and E. L. Feldman. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. *Current Diabetes Reports*, 16(3):1–10, 2016.
- [114] D. M. Pöpping, N. Elia, E. Marret, M. Wenk, and M. R. Tramèr. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks. *Anesthesiology*, 111(2):406–415, 2009.
- [115] F. Prinzen. Blood flow distributions by microsphere deposition methods. *Cardiovascular Research*, 45(1):13–21, 2000.

- [116] F. W. Prinzen and R. W. Glennly. Developments in non-radioactive microsphere techniques for blood flow measurement. *Cardiovascular research*, 28(10):1467–1475, 1994.
- [117] R. Rahangdale, M. C. Kendall, R. J. McCarthy, L. Tureanu, R. Doty, A. Weingart, and G. S. de Oliveira. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes. *Anesthesia & Analgesia*, 118(5):1113–1119, 2014.
- [118] V. Rajan, B. Varghese, T. G. van Leeuwen, and W. Steenbergen. Review of methodological developments in laser doppler flowmetry. *Lasers in medical science*, 24(2):269–283, 2009.
- [119] H. Reimers. Der plexus brachialis der haussäugetiere. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 76(6):653–753, 1925.
- [120] A. S. Rice and S. B. McMahon. Peripheral nerve injury caused by injection needles used in regional anaesthesia: Influence of bevel configuration, studied in a rat model. *British journal of anaesthesia*, 69(5):433–438, 1992.
- [121] A. Romero-Sandoval and J. C. Eisenach. Perineural clonidine reduces mechanical hypersensitivity and cytokine production in established nerve injury. *Anesthesiology*, 104(2):351–355, 2006.
- [122] A. Romero-Sandoval and J. C. Eisenach. Clonidine reduces hypersensitivity and alters the balance of pro- and anti-inflammatory leukocytes after local injection at the site of inflammatory neuritis. *Brain, behavior, and immunity*, 21(5):569–580, 2007.
- [123] E. A. Romero-Sandoval. 2-adrenoceptor stimulation transforms immune responses in neuritis and blocks neuritis-induced pain. *Journal of Neuroscience*, 25(39):8988–8994, 2005.
- [124] M. H. Ross and W. Pawlina. *Histology*. Recording for the Blind & Dyslexic, Princeton, NJ, 2006.
- [125] Y. A. Ruetsch, T. Boni, and A. Borgeat. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*, 1(3):175–182, 2001.

- [126] I. Rundquist, Q. R. Smith, M. E. Michel, P. Ask, P. A. Oberg, and S. I. Rapoport. Sciatic nerve blood flow measured by laser doppler flowmetry and [14c]iodoantipyrine. *The American journal of physiology*, 248(3 Pt 2):H311–7, 1985.
- [127] Y. Sakr. Techniques to assess tissue oxygenation in the clinical setting. *Transfusion and apheresis science*, 43(1):79–94, 2010.
- [128] A. R. Sauter and L. Romundstad. Animal models can help us prevent nerve injuries in regional anaesthesia for patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 60(3):284–288, 2016.
- [129] T. W. L. Scheeren, K. Martin, M. Maruschke, and O. W. Hakenberg. Prognostic value of intraoperative renal tissue oxygenation measurement on early renal transplant function. *Transpl. Int. (Transplant international)*, 24(7):687–696, 2011.
- [130] T. W. L. Scheeren, P. Schober, and L. A. Schwarte. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (nirs): background and current applications. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(4):279–287, 2012.
- [131] J. D. Schmelzer, D. W. Zochodne, and P. A. Low. Ischemic and reperfusion injury of rat peripheral nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(5):1639–1642, 1989.
- [132] D. Selander, K.-G. Dhunér, and G. Lundborg. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 21(3):182–188, 1977.
- [133] M. Siegemund, J. van Bommel, and C. Ince. Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Medicine*, 25(10):1044–1060, 1999.
- [134] C. J. Sinnott, L. P. Cogswell III, A. Johnson, and G. R. Strichartz. On the mechanism by which epinephrine potentiates lidocaine’s peripheral nerve block. *Anesthesiology*, 98(1):181–188, 2003.
- [135] J. H. Song, H. Y. Shim, T. J. Lee, J. K. Jung, Y. D. Cha, Di Lee, G. W. Kim, and J. U. Han. Comparison of dexmedetomidine and epinephrine as an adjuvant to 1% mepivacaine in brachial plexus block. *Korean journal of anesthesiology*, 66(4):283–289, 2014.

- [136] E. Sorenson. Neurological injuries associated with regional anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 33(5):442–448, 2008.
- [137] T. Steinfeldt. Nerve injury due to peripheral nerve blocks: Pathophysiology and aetiology. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 47(5):328–33; quiz 334, 2012.
- [138] T. Steinfeldt, J. Graf, J. Schneider, W. Nimphius, E. Weihe, A. Borgeat, H. Wulf, and T. Wiesmann. Histological consequences of needle-nerve contact following nerve stimulation in a pig model. *Anesthesiology research and practice*, 2011:591851, 2011.
- [139] T. Steinfeldt, W. Nimphius, T. Werner, T. Vassiliou, C. Kill, E. Karakas, H. Wulf, and J. Graf. Nerve injury by needle nerve perforation in regional anaesthesia: does size matter? *British Journal of Anaesthesia*, 104(2):245–253, 2010.
- [140] T. Steinfeldt, W. Nimphius, M. Wurps, L. Eberhart, T. Vassiliou, C. Kill, H. Wulf, and J. Graf. Nerve perforation with pencil point or short bevelled needles: histological outcome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 54(8):993–999, 2010.
- [141] T. Steinfeldt, T. Wiesmann, W. Nimphius, V. Cornelius, D. Eismann, T. Kratz, A. Hadzic, H. Wulf, and T. Werner. Perineural hematoma may result in nerve inflammation and myelin damage. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 39(6):513–519, 2014.
- [142] H. Sugimoto, W. W. Monafo, and S. G. Eliasson. Regional sciatic nerve and muscle blood flow in conscious and anesthetized rats. *The American journal of physiology*, 251(6 Pt 2):H1211–6, 1986.
- [143] M. M. Swindle, A. Makin, A. J. Herron, F. J. Clubb, JR, and K. S. Frazier. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Veterinary pathology*, 49(2):344–356, 2012.
- [144] P. C. Thornton, S. A. Grant, and D. S. Breslin. Adjuncts to local anesthetics in peripheral nerve blockade. *International anesthesiology clinics*, 48(4):59–70, 2010.
- [145] K. S. Topp and B. S. Boyd. Peripheral nerve: from the microscopic functional unit of the axon to the biomechanically loaded macroscopic structure. *Journal of hand therapy*, 25(2):142–51; quiz 152, 2012.

- [146] M. Tryba and M. Gehling. Clonidine—a potent analgesic adjuvant. *Current opinion in anaesthesiology*, 15(5):511–517, 2002.
- [147] R. R. Tuck, J. D. Schmelzer, and P. A. Low. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain*, 107(3):935–950, 1984.
- [148] E. E. Ubogu. The molecular and biophysical characterization of the human blood-nerve barrier: Current concepts. *Journal of vascular research*, 50(4):289–303, 2013.
- [149] M. Verlinde, M. W. Hollmann, M. F. Stevens, H. Hermanns, R. Werdehausen, and P. Lirk. Local anesthetic-induced neurotoxicity. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 2016.
- [150] A. Weber, R. Fournier, E. van Gessel, N. Riand, and Z. Gamulin. Epinephrine does not prolong the analgesia of 20 ml ropivacaine 0.5% or 0.2% in a femoral three-in-one block. *Anesthesia and analgesia*, 93(5):1327–1331, 2001.
- [151] R. Werdehausen, S. Braun, F. Essmann, K. Schulze-Osthoff, H. Walczak, P. Lippfert, and M. F. Stevens. Lidocaine induces apoptosis via the mitochondrial pathway independently of death receptor signaling. *Anesthesiology*, 107(1):136–143, 2007.
- [152] R. Werdehausen, S. Braun, H. Hermanns, D. Kremer, P. Kury, M. W. Hollmann, I. Bauer, and M. F. Stevens. The influence of adjuvants used in regional anesthesia on lidocaine-induced neurotoxicity in vitro. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 36(5):436–443, 2011.
- [153] E. L. Whitlock, M. J. Brenner, I. K. Fox, A. Moradzadeh, D. A. Hunter, and S. E. Mackinnon. Ropivacaine-induced peripheral nerve injection injury in the rodent model. *Anesthesia and analgesia*, 111(1):214–220, 2010.
- [154] T. Wiesmann, A. Borntrager, T. Vassiliou, A. Hadzic, H. Wulf, H. H. Muller, and T. Steinfeldt. Minimal current intensity to elicit an evoked motor response cannot discern between needle-nerve contact and intraneural needle insertion. *Anesthesia and analgesia*, 118(3):681–686, 2014.
- [155] T. Wiesmann, T. Volk, and T. Steinfeldt. Glucocorticoids as an adjunct in peripheral regional anesthesia: Move to the "holy grail of perineural analgesia" ?! *Der Anästhesist*, 65(4):295–298, 2016.

- [156] B. A. Williams, K. A. Hough, B. Y. K. Tsui, J. W. Ibinson, M. S. Gold, and G. F. Gebhart. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 36(3):225–230, 2011.
- [157] B. A. Williams, B. B. Murinson, B. R. Grable, and S. L. Orebaugh. Future considerations for pharmacologic adjuvants in single-injection peripheral nerve blocks for patients with diabetes mellitus. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 34(5):445–457, 2009.
- [158] W. Young. H₂ clearance measurement of blood flow: a review of technique and polarographic principles. *Stroke*, 11(5):552–564, 1980.
- [159] L. Zilic, P. E. Garner, T. Yu, S. Roman, J. W. Haycock, and S.-P. Wilshaw. An anatomical study of porcine peripheral nerve and its potential use in nerve tissue engineering. *Journal of Anatomy*, 227(3):302–314, 2015.

7 Tabellenverzeichnis

1	Aufbau des Plexus brachialis beim Schwein	5
2	Bindegewebshüllen des peripheren Nerven	6
3	Nervale Blutversorgung	8
4	Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch Lokalanästhetika.	13
5	Beeinflussung des nervalen Blutflusses durch Adrenalin.	18
6	Pathophysiologie des Nervenschadens	22
7	O ₂ C	36
8	Zielparameter der Beatmung	43
9	Dosierung der Versuchslösungen	45
10	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs	49
11	Deskriptive Statistik der Vitalparameter	53
12	Varianzanalyse der Vitalparameter	54
13	Deskriptive Daten des nervalen Blutflusses	56
14	Nervaler Blutfluss: Vergleich mit der Bupivacain-Standardgruppe	57
15	Nervaler Blutfluss: Vergleich der Zeitpunkte T ₀ und T ₆₀	57
16	Deskriptive Daten der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung	59
17	Hämoglobin-Sauerstoffsättigung: Vergleich mit der Bupivacain-Gruppe	60
18	Hämoglobin-Sauerstoffsättigung: Vergleich der Zeitpunkte T ₀ und T ₆₀	60
19	Deskriptive Daten der relativen Hämoglobinmenge	61
20	Relative Hämoglobinmenge: Vergleich mit der Bupivacain-Standardgruppe	61

8 Abbildungsverzeichnis

1	Plexus brachialis des Schweins. Aus Steinfeldt et al., 2010.[139]	5
2	Histologischer Aufbau und Blutversorgung des peripheren Nervs. Aus Ne- al, 2003 (modifiziert) [96]	8
3	Prinzip der Laser-Doppler-Flowmetrie. Nach Rajan et al. [118]	31
4	Schematische Darstellung der Laser-Doppler-Flowmetrie. Nach Krug, 2007 [78]	32
5	Schematische Darstellung der Spektrophotometrie. Nach Krug, 2007 [78] .	34
6	Schematische Darstellung des O2C. Nach Krug, 2007 [78]	37
7	Messsonde	37
8	Ansicht des Versuchslabors	41
9	Intravenöser Zugang	42
10	Endotrachealtubus und nasale Temperatursonde	42
11	Intraarterieller Zugang	44
12	Präparation des Plexus brachialis	46
13	Ansicht der eröffneten Axilla	47
14	Graphische Darstellung der Daten zum nervalen Blutfluss	56
15	Graphische Darstellung der Daten der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung . .	59
16	Graphische Darstellung der Daten zur relativen Hämoglobinmenge	62

9 Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
AU	arbitrary units
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CMAP	zusammengesetztes Muskelaktionspotential
d	Tage
DAG	Diacylglycerol
etCO₂	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
F_iO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
flow	Blutfluss, Parameter der Laser-Doppler-Flowmetrie
h	Stunde
HCN	„hyperpolarization-activated-cyclic-nucleotide-gated-cation“
HCT	Wasserstoff-Clearance-Technik
HF	Herzfrequenz
IFN-γ	Interferon γ
IP₃	Inositoltriphosphat
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
OPS	Orthogonal-polarization-spectral-imaging-Technik
O2C	O2C oxygen to see, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen
p_aCO₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p_aO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck

PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PO₂	Sauerstoffpartialdruck
Q_{0,25}	Unteres Quartil
Q_{0,75}	Oberes Quartil
rHb	Relative Hämoglobinmenge, Parameter der Spektrophotometrie
SD	Standardabweichung
SDF	Sidestream-dark-field-Technik
SO₂	Relative Hämoglobin-Sauerstoffsättigung, Parameter der Spektrophotometrie
S_pO₂	Periphere Sauerstoffsättigung
TGF-β1	tumor growth factor β 1
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor α
velo	Blutflussgeschwindigkeit, Parameter der Laser-Doppler-Flowmetrie
\bar{x}	Arithmetischer Mittelwert
\tilde{x}	Median

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren bzw. Privatdozenten:

Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Bein, Bien, Buerke, Daut, Dodel, Donner-Banzhoff, Eberhart, Engelhart-Cabilic, Fuchs-Winkelmann, Gress, Grosse, Hertl, Höffken, Hofmann, Hoyer, Kamp-Becker, Kann, Kinscherf, Kircher, Klose, Koolmann, Kruse, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mutters, Mueller, Oertel, Oliver, Neubauer, Nimsky, Pagenstecher, Renz, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schiefer, Schmeck, Schratt, Sekundo, Steinfeldt, Teymoortash, Thieme, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Wulf

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Thomas Wiesmann für die außerordentliche Unterstützung in allen Phasen der Arbeit. Er stand mir mit konstruktiver Kritik und persönlichem Rat zur Seite. Mit seiner Hilfe konnte ich die Arbeit weiterentwickeln und erfolgreich beenden.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Steinfeldt bedanke ich mich für die Bereitstellung der Promotionsarbeit.

Bei Herrn Andreas Gockel möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche bedanken.

Besonders erwähnen möchte ich meine Frau Luisa, die mich immer wieder neu motiviert und mir die nötigen Freiräume im Familienleben geschaffen hat.

Meiner wunderbaren Tochter Emilia möchte ich dafür danken, dass es ihr immer wieder gelungen ist, mich von der Arbeit an meiner Dissertation abzuhalten. Sie hatte stets gute Gründe dafür.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für die immerwährende Unterstützung während meines Studiums und der Arbeit an meiner Dissertation. Sie haben mir alles ermöglicht und so den Grundstein dafür gelegt, dass diese Arbeit entstehen konnte.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel *Der Einfluss von Bupivacain und Adjuvanzen auf die Mikrozirkulation von peripheren Nerven* in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie unter Leitung von PD Dr. med Thomas Wiesmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden. Vorliegende Arbeit wurde am 23.01.2018 in *Journal of Pain Research* veröffentlicht.

Ort, Datum

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Betreuer